KLINISCH-ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DER SINUSKNOTENFUNKTION

Düsseldorf 1978

G.Breithardt

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik (Klinik B,
Kardiologie, Direktor: Prof.Dr.F.Loogen)
der Universität Düsseldorf

KLINISCH-ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DER SINUSKNOTENFUNKTION

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf zur
Erlangung der venia legendi
vorgelegt von
Günter Breithardt

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Alle Abkürzungen sind im Text und zusätzlich im Anhang erklärt. Bei statistischen Angaben handelt es sich, sofern nicht besonders angegeben, um Mittelwert und Standardabweichung der Einzelwerte ($\overline{x} \pm s_x$).

1. EINLEITUNG

Die erste anatomische Beschreibung des Sinusknotens stammt aus dem Jahre 1907 von KEITH und FLACK. Erst einige Jahre später wurde erkannt, daß der Sinusknoten der natürliche Schrittmacher des Herzens ist (LEWIS 1910, LEWIS u. Mitarb. 1910, WYBAUW 1910). 1916 beschrieb LEVINE Störungen der Sinusknotenfunktion beim Menschen in Form von sinu-atrialen Blockierungen und paroxysmal auftretendem Vorhofflimmern. In den folgenden Jahrzehnten erschienen jedoch nur einzelne Berichte über Störungen der Sinusknotenfunktion beim Menschen (BIRCHFIELD u. Mitarb. 1957, BOUVRAIN u. Mitarb. 1967, BLUMBERGER 1936, EDENS 1921, GREENWOOD u. Mitarb. 1961, JERVELL 1945, JOACHIM 1905, KISS 1936, LAAKE 1946, SPUHLER 1939, STRAUB 1917, SCHIRMER 1924). GREENWOOD und FINKELSTEIN (1964) stellten 223 Fälle der Weltliteratur mit sinu-atrialen Blockierungen zusammen. 1967 beschrieb LOWN, daß bei einzelnen Patienten nach Elektrokonversion von Vorhofflimmern entweder anfangs nur ein langsamer Sinusrhythmus oder aber eine längere Asystolie auftrat. Er führte diese Erscheinungen auf eine Erkrankung des Sinusknotens zurück, der übermäßig lange Zeit braucht, um nach längerer Inaktivität wieder eine regelmäßige Tätigkeit aufzunehmen.

Erst während der letzten zehn Jahre wurde die Bedeutung und Komplexität der Rhythmusstörungen erkannt, die heute zum sog. "sick-sinus syndrome" gerechnet werden (FERRER 1968, 1973, 1974, LOWN 1967). Weitere Bezeichnungen sind "Lazy sinus syndrome" (GINKS u. OAKLEY 1970), "sinoatrial disorder" (LLOYD-MOSTYN u. Mitarb. 1973), "sinoatrial heart block" (GREENWOOD u. FINKELSTEIN 1964, RASMUSSEN 1971), "sino-atrial disease" (KULBERTUS u. Mitarb. 1973), "sluggish sinus node syndrome" (TABATZNIK u. Mitarb. 1969), "Syndrom des kranken Sinusknoten"

(BLEIFELD u. Mitarb. 1974, GATTENLÖHNER u. WIESMANN 1977), "Sinusknotenerkrankung" (LANG u. Mitarb. 1976), "maladie du sinus" (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967). In der deutschsprachigen Literatur hat sich die Bezeichnung "Sinusknotensyndrom" weitgehend durchgesetzt (BLÖMER u. Mitarb. 1975, LENZINGER u. Mitarb. 1976, SEIPEL u. Mitarb. 1975, WIRTZFELD u. SEBENNING 1973).

Eine Sonderform stellt das Bradykardie-Tachykardie Syndrom dar, bei dem Phasen von Sinusbradykardie mit solchen von Vorhoftachykardien, insbesondere Vorhofflimmern oder -flattern wechseln (BIRCHFIELD u. Mitarb. 1957, EASLEY u. GOLDSTEIN 1971, JERVELL 1945, KAPLAN u. Mitarb. 1973, MOSS u. DAVIS 1974, NORDECK u. AVENHAUS 1972, SHORT 1954).

Keine einheitliche Auffassung besteht hinsichtlich der Abgrenzung des Sinusknotensyndroms. Während einzelne Autoren hierunter alle Störungen der Sinusknotenfunktion verstehen, sprechen andere nur dann von einem Sinusknotensyndrom, wenn gleichzeitig mehrere Rhythmusstörungen vorliegen. Da der Begriff "Sinusknotensyndrom" nicht exakt zu definieren ist, wurde in der vorliegenden Untersuchung die umfassendere Bezeichnung "Sinusknotendysfunktion" für alle von der Norm abweichende Störungen der Sinusknotenfunktion benutzt. Die Bezeichnung "Sinusknotensyndrom" blieb den klinisch schwereren Formen vorbehalten. Ein weiteres Problem stellt die Abgrenzung gegenüber dem Carotissinus-Syndrom dar. Während einige Autoren das Carotissinus-Syndrom zum Sinusknotensyndrom zählen (MANDEL u. Mitarb. 1972, 1975), grenzen andere es als eigenständige Erkrankung vom Sinusknotensyndrom ab (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967, HARTZLER u. MALONEY 1977, KLINNERT u. Mitarb. 1977, SCHWARZ u. Mitarb. 1975).

Die zunehmende diagnostische und therapeutische Bedeutung des Sinusknotensyndroms in der Klinik läßt sich daran erkennen, daß

der Anteil von Patienten mit dieser Erkrankung an den Schrittmacherträgern in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat (RASMUSSEN 1971, BLÖMER u. Mitarb. 1975, GATTENLÖHNER u. WIESMANN 1977).

Durch die Möglichkeit, das Elektrokardiogramm über viele Stunden auf tragbaren Bandspeichergeräten zu registrieren (HOLTER 1961, SEIPEL u. Mitarb. 1969), sind wesentliche Fortschritte in der Diagnostik von Rhythmusstörungen erzielt worden. Eine zusätzliche Information über die Sinusknotenfunktion wurde durch invasive Stimulations- und Ableitungsverfahren möglich.

Im Folgenden sollen die eigenen Ergebnisse bei 499 Patienten mitgeteilt werden, bei denen im Rahmen klinisch indizierter His-Bündel-Elektrographien (SCHERLAG u. Mitarb. 1969) die Sinusknotenfunktion mittels hochfrequenter und/oder programmierter atrialer Stimulation beurteilt wurde.

1.1 Anatomie und Pathologie des Sinusknotens:

Der Sinusknoten liegt an der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof, wobei die Angaben über die genaue Lokalisation und die Form des Sinusknotens beim Menschen oder anderen Spezies sehr unterschiedlich sind (BROOKS u. LU 1972, KEITH u. FLACK 1907, JAMES 1961, TRUEX 1976). Er ist von länglicher Struktur, mißt etwa 15 x 5 x 2 mm und liegt oberflächlich unter dem Epikard (JAMES 1961). Eine große Zahl von Nervenzellen und -fasern, die sowohl vom Sympathikus als auch vom Parasympathikus stammen, dienen der nervalen Steuerung der

Sinusknotenaktivität (BROOKS u. LU 1972). Die Blutversorgung erfolgt beim Menschen im allgemeinen durch die zentral verlaufende Sinusknotenarterie, die in 55 % aus dem Anfangsteil der rechten Koronararterie, in 45 % aus dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie entspringt (JAMES 1961). Mikroskopisch können drei Zelltypen unterschieden werden: P-Zellen, Transitionalzellen und Zellen des Arbeitsmyokard (JAMES u. Mitarb. 1966). Die P-Zellen haben ihren Namen wegen ihres blassen Aussehens ("pale") erhalten.

Erkrankungen des Sinusknotens äußern sich morphologisch in Form von Fibrose des Sinusknotens selbst und der internodalen Bahnen sowie einer Verminderung der Zahl der Zellen im Sinusknoten (DEMOULIN u. Mitarb. 1977, HILDEBRAND 1964, KAPLAN u. Mitarb. 1973, OKADA u. Mitarb. 1977, SAUERWEIN u. Mitarb. 1976, SUGIURA u. Mitarb. 1976, THERY u. Mitarb. 1977). Zusätzlich lassen sich häufig auch im Vorhof degenerative Veränderungen finden. Die Sinusknotenarterie ist meistens durchgängig (SAUERWEIN u. Mitarb. 1976, SUGIURA u. Mitarb. 1976), wobei jedoch akute degenerative Veränderungen der Wand ohne Einengung des Lumens auftreten können (KAPLAN u. Mitarb. 1973). Außerdem sind thrombotische Verschlüsse (WINTERNITZ u. SELYE 1929) sowie fokale fibromuskuläre Dysplasien mit Einengung der Sinusknotenarterie (JAMES u. MARSHALL 1976) beschrieben worden.

1.2 Elektrophysiologie des Sinusknotens

Der Sinusknoten ist durch Zellen charakterisiert, welche auch unter normalen Bedingungen die Eigenschaft der Spontanautomatie besitzen. Dies beruht auf der Tatsache, daß die Zellen des Sinusknotens kein konstantes Membranruhepotential aufrecht-

erhalten können. Stattdessen nimmt das Membranruhepotential nach Beendigung der Repolarisation (Phase 3) allmählich ab (Phase 4). Sobald ein kritischer Wert des Membranpotentials (Schwellenpotential) erreicht wird, kommt es zu einer plötzlichen Änderung der Membranpermeabilität mit Auftreten eines Aktionspotentials (HOFFMAN u. CRANEFIELD 1960, TRAUTWEIN u. KASSEBAUM 1961).

Das Aktionspotential im Sinusknoten wird ebenso wie im AV-Knoten durch den langsamen Membrankanal (slow membrane channel) vermittelt (CRANEFIELD 1975, HAASTERT u. FLECKENSTEIN 1975, JIJIMA u. TAIRA 1976, KOHLHARDT u. Mitarb. 1976, OKADA u. KONISHI 1975, WIT u. CRANEFIELD 1974, ZIPES u. MENDEZ 1973, ZIPES u. FISCHER 1974). Typisch für den hierdurch vermittelten Erregungsprozeß ist die Widerstandsfähigkeit gegenüber Tetrodotoxin, das isoliert den Natrium-Einstrom über den schnellen Membrankanal blockiert (YAMAGISHI u. SANO 1966). Dagegen sind die Zellen des Sinusknotens gegenüber Mangan, einem selektiven Blocker des langsamen Membrankanals sehr empfindlich (LU u. BROOKS 1969, CRANEFIELD 1975). Die Wiederherstellung der Erregbarkeit ist zeitabhängig; die volle Erregbarkeit des Sinusknotens ist im Tierexperiment erst nach 400 bis 500 ms erreicht (STRAUSS u. BIGGER 1971). Hieraus resultiert eine lange relative Refraktärzeit des Sinusknotens und des umgebenden perinodalen Gewebes.

Aufgrund des Aktionspotentials lassen sich wahre und latente Schrittmacherzellen unterscheiden. Wahre Schrittmacherzellen sind durch eine allmähliche Abnahme des Membran-Ruhepotentials (Phase 4) und einen verzögerten Übergang in das Aktionspotential charakterisiert (HOFFMAN u. CRANEFIELD 1960, TRAUTWEIN u. KASSEBAUM 1961). Dagegen weisen latente Schrittmacherzellen einen plötzlichen Übergang in die Phase 0 auf, da sie vor Errei-

chen des Schwellenpotentials passiv von anderen Zellen her depolarisiert werden.

Stimulation des Nervus vagus bewirkt eine Verlagerung des Schrittmacherzentrums zur Peripherie hin (sog. pacemaker shift)(BOUMAN u. Mitarb. 1968), wobei gleichzeitig die Entladungsfrequenz durch Abnahme der diastolischen Spontandepolarisation und Hyperpolarisation abnimmt (BROOKS u. LU 1972, LU u. Mitarb. 1965, TODA u. WEST 1965, WEST u. Mitarb. 1956).

STRAUSS u. BIGGER (1971) grenzten die Zone der perinodalen Fasern vom eigentlichen Sinusknoten und dem umgebenden atrialen Gewebe ab. Mit zunehmender Entfernung vom Zentrum des Sinusknotens kommt es zu einer Zunahme des Membran-Ruhepotentials, der Anstiegssteilheit und der Geschwindigkeit der Erregungsfortleitung (STRAUSS u. BIGGER 1971). Die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung im Sinusknoten und im perinodalen Gewebe beträgt 0,1 bis 0,2 m/sec; sie ist etwa 10 bis 100 mal langsamer als im Vorhofmyokard (MASUDA u. Mitarb. 1975, SANO u. YAMAGISHI 1965). Zur Peripherie hin nimmt die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung allmählich zu (SANO u. YAMAGISHI 1965, STRAUSS u. BIGGER 1971). In antegrader Richtung ist sie größer als in retrograder Richtung (MILLER u. STRAUSS 1974, SANO u. YAMAGISHI 1965). Dagegen berichten STEINBECK u. Mitarb. (1977), daß die Erregungsleitungsgeschwindigkeit bei retrograder Leitung größer ist als bei antegrader Leitung. Die direkt gemessene Leitungszeit zwischen Sinusknoten und Crista terminalis lag in den Untersuchungen von SANO u. YAMAGISHI (1965) am isolierten Vorhof des Kaninchenherzens zwischen 17 und 54 ms. MILLER u. STRAUSS (1974) bestimmten die direkt gemessene Leitungszeit zwischen Sinusknoten und Crista terminalis mit durchschnittlich 54 ms, während die retrograde Leitungszeit 37 ms betrug; mit zunehmend vorzeitigeren Impulsen nahm die

retrograde Leitungszeit jedoch erheblich zu.

In Analogie zu anderen spontan aktiven Zellen führt auch am Sinusknoten eine elektrische Stimulation zu einer vorübergehenden Impulsunterdrückung (sog. "overdrive suppression") (LANGE 1965, LU u. Mitarb. 1965, VASSALLE 1977). Diese Unterdrückung spontan aktiver Zentren durch einen von außen auferlegten schnelleren Rhythmus wurde bereits von GASKELL (1884) beobachtet. Die Schrittmacherzellen benötigen nach Beendigung der Stimulation noch eine gewisse Zeit, bis sie wieder normale Potentialverhältnisse aufgebaut haben. Je stärker die Vorschädigung der Schrittmacherzellen ist, desto länger ist die Pause bis zum Einsetzen des Sinusknotens. Folgende Mechanismen sind als Ursache für dieses Phänomen der "overdrive suppression" diskutiert worden:

1. Freisetzung von Azetylcholin und Abnahme der diastolischen Spontandepolarisation (AMORY 1962, AMORY u. WEST 1962, BROOKS u. LU 1972, LANGE 1965, MUSSO u. VASSALLE 1975, VASSALLE 1977, WEST 1961). Azetylcholin bewirkt eine Zunahme der Kaliumpermeabilität mit nachfolgender Abnahme der Spontandepolarisation (TRAUTWEIN u. DUDEL 1958, TRAUTWEIN 1963, TODA u. WEST 1965). Die Azetylcholinfreisetzung ist möglicherweise durch eine Reizung vegetativer Fasern bedingt (HUTTER u. TRAUTWEIN 1956, LANGE 1956, WEST 1961);

2. Initiale Depolarisation und anschließende Hyperpolarisation (BROOKS u. LU 1972, VASSALLE 1970, 1977, WEST 1961);

3. Unterschwellige Erregungsbildung mit intranodalem Block, so daß die Erregung nicht auf benachbarte Sinusknotenzellen

oder den Vorhof übergeleitet wird (LANGE 1965, LU u. Mitarb. 1965). Unterschwellige Erregungsbildung mit partiellem Leitungsblock wurde auch nach Gabe von (-)-Verapamil beobachtet (BAYER u. Mitarb. 1975), während nach (+)-Verapamil die Entladungsfrequenz drastisch abnahm (BAYER u. Mitarb. 1975).

Die Länge der Pause nach hochfrequenter Stimulation wird durch Vagolytika verkürzt, durch Vagomimetika oder Betarezeptorenblocker verlängert (BROOKS u. LU 1972, LANGE 1965, PLIAM u. Mitarb. 1975, WEST 1961). Atropin ist jedoch nicht in der Lage, die präautomatische Pause ganz aufzuheben (LANGE 1965). Ischämie verlängert am isolierten Sinusknoten und am Sinusknoten in situ die Sinusknotenerholungszeit (CHIBA u. Mitarb. 1976, SENGES u. Mitarb. 1977).

2. KLINISCHE BEFUNDE

2.1 Allgemeine Methodik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden bei 499 Patienten durchgeführt. Bei allen Patienten wurde eine ausführliche Anamnese und ein eingehender klinischer Befund erhoben. Alle klinischen Daten sowie die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen wurden auf selbst entworfenen, ablochfähigen Fragebögen gesammelt. Die auf diese Weise erfaßten Daten wurden später gelocht und im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf weiterverarbeitet. Hierzu wurde das SPSSS-Programm (Statistical package for the social sciences)(NIE u. Mitarb. 1975) in der Version 6 benutzt. Dieses Programm ermöglicht neben Speicherungen der Daten eine umfassende statistische Analyse. Alle Daten wurden im Rechenzentrum archiviert und standen für die weitere Auswertung über Datensichtgeräte oder Lochkarteneingabe zur Verfügung.

2.2 Patientengut

Die 499 untersuchten Patienten teilten sich folgendermaßen auf:

Tabelle 1 (Abkürzungen siehe Text und Anhang)

Gruppe	n	Alter
NORMALPERSONEN	51	32,5 ± 13,2 Jahre
SK-DYSFUNKTION	150	55,2 ± 14,5 "
ISOL. SB	72	55,4 ± 14,3 "
SA-BLOCK bei SB	40	55,0 ± 13,2 "
BRADY-TACHY SYNDROM	29	61,2 ± 10,2 "
ISOL. SA-BLOCK	9	36,0 ± 18,2 "
AV/IV-BLOCK	172	49,5 ± 13,9 "
ISOL.VH-FLIMMERN	36	53,4 ± 13,1 "
SONSTIGE	90	38,6 ± 17,0 "

Die Alters- und Geschlechtsverteilung aller Patienten ist in Abb. 3 dargestellt.

NORMALPERSONEN:

Bei 51 Patienten fand sich nach Durchführung aller Untersuchungen klinisch kein Anhalt für eine Sinusknotenfunktionsstörung. Die Untersuchung erfolgte bei einem Teil der Patienten zum Ausschluß oder zur Sicherung der Diagnose eines WPW- (n = 26) oder eines LGL-Syndroms (n = 9), bei denen eine isolierte Leitungsstörung im Bereich der AV-Brücke vorliegt. Innerhalb dieser Gruppe wurden solche Patienten ausgeschlossen, die intermittierendes Vorhofflimmern oder Sinusbradykardien aufwiesen. Bei den restlichen Patienten erfolgte die Untersuchung im Anschluß an eine diagnostisch notwendige Herzkatheteruntersuchung, bei der sich die Verdachtsdiagnose (z.B. Vorhofseptumdefekt) nicht bestätigen ließ. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 32,5 $\pm$ 13,2 Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Minimum 11 Jahre, Maximum 69 Jahre.

Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion (SK-DYSFUNKTION):

Bei 150 Patienten bestanden auf Grund der klinischen Befunde Hinweise für eine Funktionsstörung des Sinusknotens, die sich im Routine-EKG oder im Langzeit-EKG in Form einer intermittierenden oder permanenten Sinusbradykardie, von SA-Blockierungen oder eines Sinusknotenstillstandes äußerte. Medikamentös bedingte Störungen der Sinusknotenfunktion wurden ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde die minimale Herzfrequenz elektrokardiographisch dokumentiert.

In Abb. 1 und 2 sind typische EKG-Registrierungen dargestellt.

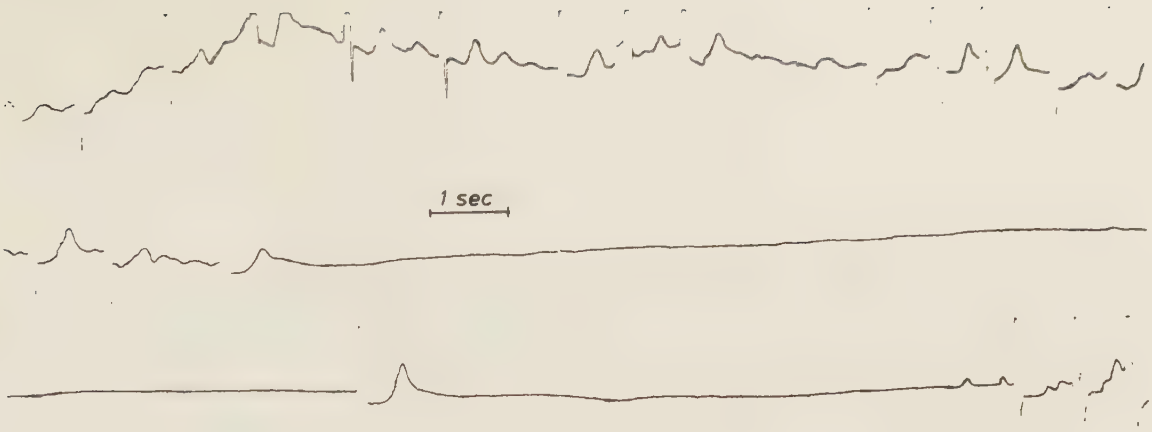


Abb.1: Langzeit-EKG bei einer 69-jährigen Patientin mit Sinusknoten-Syndr
Nach spontanem Sistieren von Vorhofflimmern Pause von 17Sekunden, gefolgt von einer weiteren Pause von 8 Sekunden Dauer.

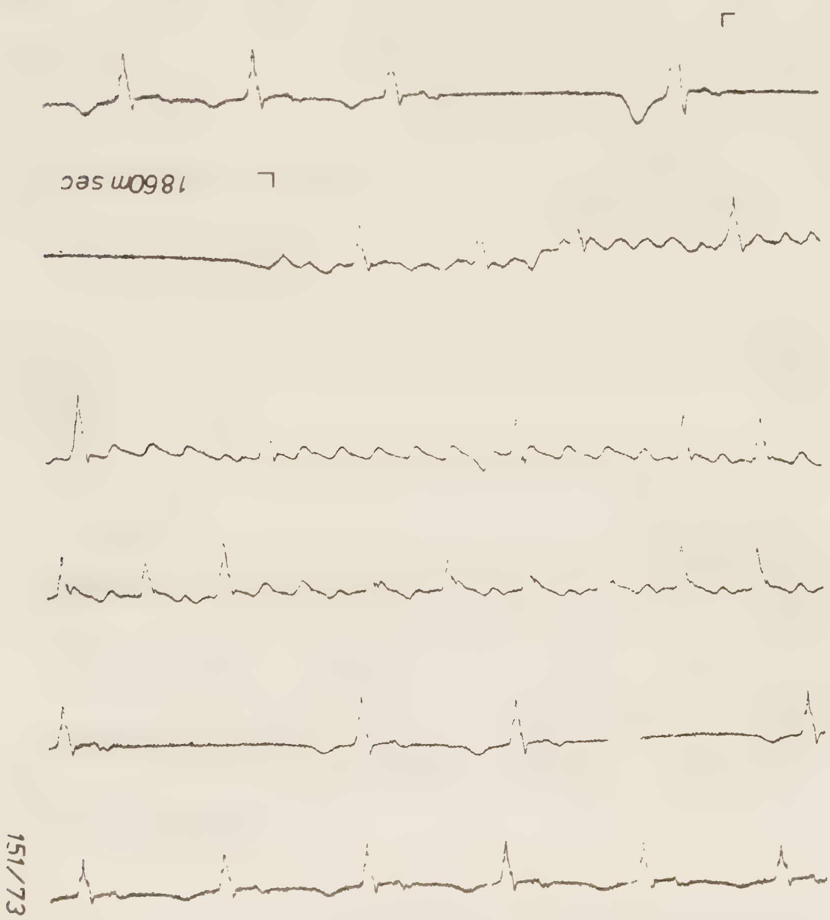


Abb.2: EKG während Monitorüberwachung bei einem 42-jährigen Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom. Zunächst Sinusrhythmus mit spontan auftretenden Pausen, die dem Doppelten der spontanen Periodendauer entsprechen (SA-Block). Später Vorhofflimmern, das bei weiterer Beobachtung sistiert. Die Länge der Pause nach Vorhofflimmern beträgt 1860 ms,anschließend sekundäre Pause von etwa 1600 ms.

Die Diagnose eines SA-Blockes (2. Grades) oder eines Sinusknotenstillstandes wurde anhand der üblichen elektrokardiographischen Kriterien gestellt. Eine spontane Unterbrechung des Sinusrhythmus wurde dann als SA-Block 2. Grades anerkannt, wenn nach Ausfall einer P-Welle das Intervall zwischen zwei P-Wellen dem doppelten PP-Intervall entsprach. Gelegentlich vorkommende etwas kürzere Pausen wurden ebenfalls dem SA-Block 2. Grades zugeordnet. Ein Sinusknoten (SK)-Stillstand wurde dann angenommen, wenn bei Ausfall von P-Wellen die entstehende Pause länger als das Doppelte der spontanen Periodendauer ist. Diese Definitionen sind insofern willkürlich, als beim Menschen bisher die zu Grunde liegenden elektrophysiologischen Störungen nur vermutet werden können.

Die Patienten mit SK-DYSFUNKTION wurden je nach der Art der zugrunde liegenden Rhythmusstörungen in die folgenden Untergruppen geteilt:

1. ISOL. SB, isolierte Sinusbradykardie;
2. SA-BLOCK bei SB, SA-Block bei Sinusbradykardie;
3. BRADY-TACHY SYNDROM, Patienten mit Sinusbradykardie und intermittierendem Vorhofflimmern oder supraventrikulären Tachykardien; zu dieser Gruppe wurden auch die Patienten gezählt, die gleichzeitig einen SA-Block aufwiesen;
4. ISOL. SA-BLOCK (isolierter SA-Block ohne zusätzliche Sinusbradykardie).

Alter und Geschlecht: In Abb. 3 ist die Alters- und Geschlechtsverteilung der 150 Patienten mit SK-DYSFUNKTION dargestellt. Ein Überwiegen eines Geschlechtes ließ sich nicht feststellen.

Patienten mit SK-DYSFUNKTION waren signifikant älter als NORMALPERSONEN ($P < 0{,}0001$) (Tab. 1). Dagegen unterschieden sich die

einzelnen Untergruppen untereinander mit Ausnahme der Patienten mit ISOL SA-BLOCK, die signifikant jünger waren als die übrigen Patienten mit SK-DYSFUNKTION, nicht. Diese letztere Gruppe entsprach in ihrem Alter den NORMALPERSONEN.

Begleitende Erkrankungen: Bei 65,3 % der Patienten mit SK-DYSFUNKTION ließ sich ein Grundleiden eruieren, das in einem möglichen Zusammenhang mit der Rhythmusstörung stehen könnte. Die häufigsten Diagnosen sind in Abb. 4 dargestellt. Besonders häufig waren eine frühere Diphtherie, eine Hypertonie und Angina pectoris zu verzeichnen. Patienten mit einer durchgemachten Diphtherie wiesen etwas ausgeprägtere Störungen der SK-Funktion auf und waren in etwas höherem Prozentsatz symptomatisch als die restlichen Patienten (Tab. 2). Diese Unterschiede waren jedoch bis auf die deutlich niedrigere minimale Herzfrequenz und die längere Gesamterholungszeit des Sinusknotens nach hochfrequenter Stimulation (vergl. Kapitel 3) nicht signifikant.

Bei 11 Patienten war anamnestisch ein Herzinfarkt abgelaufen. Eine Coronarographie war nur bei 7 Patienten mit Angina pectoris indiziert; hierbei konnte fünfmal die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit bestätigt werden, während sich in 2 Fällen ein normaler koronarographischer Befund fand. Neun Patienten litten an einem Diabetes mellitus, fünf weitere an einer peripheren Verschlußkrankheit. In 12 Fällen lag ein angeborener oder erworbener Herzfehler zu Grunde. Hierbei handelte es sich fünfmal um einen Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp, davon viermal postoperativ. Weitere begleitende Herzfehler waren Aortenstenose (n = 1), Mitralvitien (n = 2), Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt postoperativ (n = 3) sowie Mitralklappenprolaps (n = 1).

Tab. 2: Klinische und elektrophysiologische Befunde bei Patienten mit früherer Diphtherie

	Patienten ohne Diphtherie-Anamnese n = 119	Patienten mit Diphtherie-Anamnese n = 31
Alter	55,2 ± 15,7	55,5 ± 8,67 Jahre
intermittierende Sinusbradykardie	81,5 %	90,3 %
permanente Sinusbradykardie	11,8 %	6,5 %
SA-Block	31,9 %	48,4 %
SK-Stillstand	4,2 %	-
Intermittierendes Vorhofflimmern	21,8 %	16,1 %
Synkopen	31,9 %	38,7 %
Schwindel	50,4 %	54,8 %
Schrittmacher-implantation	44,5 %	48,4 %
antiarrhythmische Therapie	22,7 %	22,6 %
minimale Herzfrequenz	42,7 ± 7,9	37,3 ± 7,3/min $P < 0{,}001$
spontane Periodendauer	1059,5 ± 244,4	1039,4 ± 218,4 ms
SRT_{max}	2011,4 ± 1495,4	2187,0 ± 1299,8 ms
$CSRT_{max}$	872,7 ± 946,9	1147,6 ± 1331,2 ms
SACT	125,9 ± 49(n=67)	129,5 ± 37,9 ms
TOTAL-SRT	1.488 ± 0,485 (n = 99)	1.864 ± 0,678 ms $P < 0{,}002$

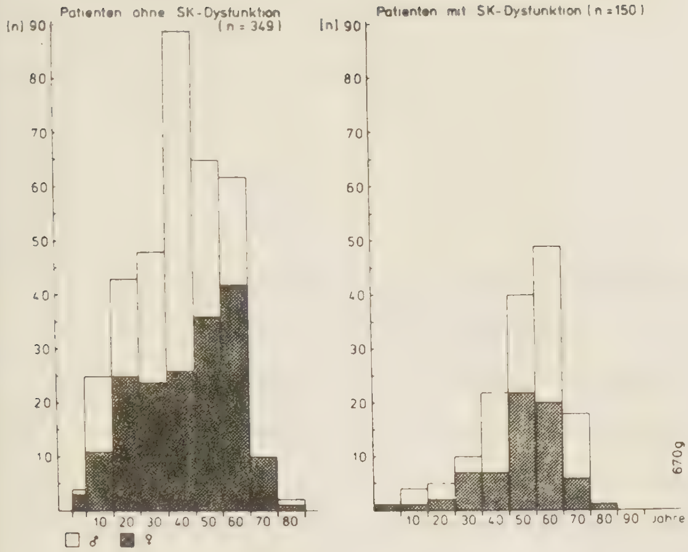


Abb.3: Altersverteilung bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Sinusknotendysfunktion.

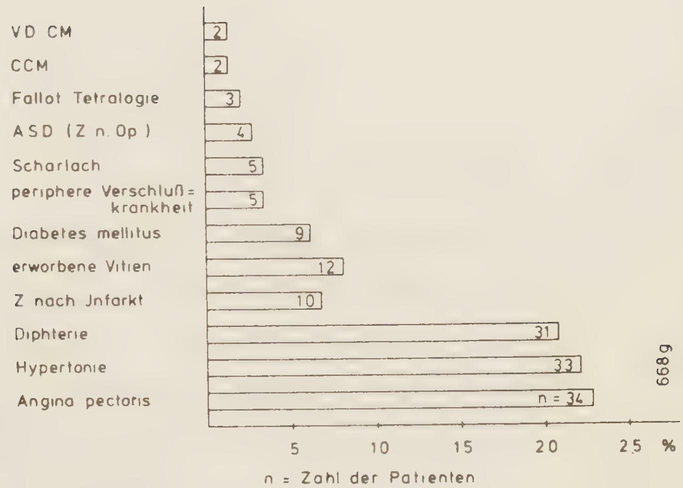


Abb.4: Begleitende Erkrankungen bei 150 Patienten mit Sinusknotendysfunktion (Abkürzungen: VD CM= Verdacht Cardiomyopathie; CCM = congestive Cardiomyopathie; ASD= Vorhofseptumdefekt).

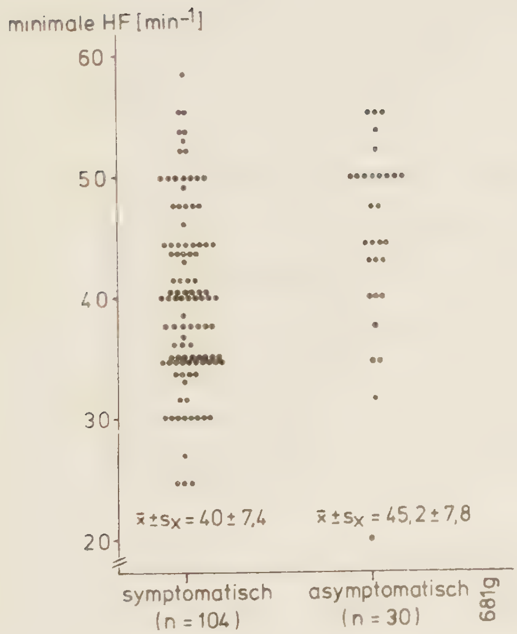


Abb.4a: Minimale Herzfrequenz bei 150 Patienten mit Sinusknotendysfunktion.

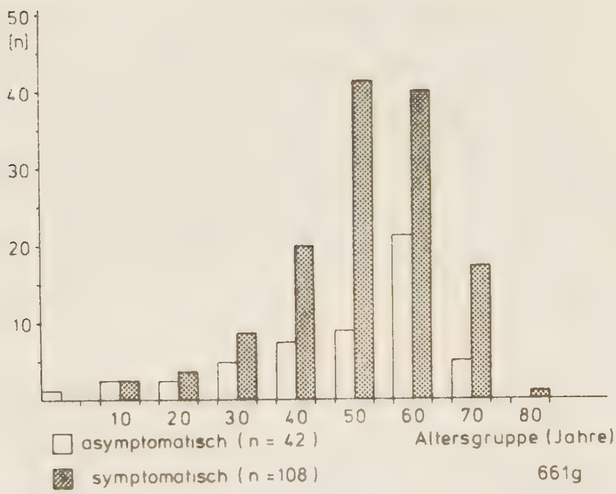


Abb.5: Abhängigkeit der Beschwerden (Synkopen und/oder Schwindel) vom Alter bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion.

Symptomatologie: Neben Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit gaben viele Patienten spezifische Beschwerden an, die auf die zu Grunde liegende Arrhythmie zu beziehen waren. Hierzu gehörten Synkopen und Schwindel sowie Herzstolpern oder -jagen. Unter Schwindel wurden auch Beschwerden wie "Blutleere im Kopf" oder "Schwarzwerden vor den Augen" verstanden. Bei allen Patienten mit zerebraler Symptomatik erfolgte eine konsiliarische neurologische Untersuchung.

51,2 % der Patienten klagten über Schwindel, 33 % über Synkopen. Die Häufigkeit von Synkopen bei Patienten mit BRADY-TACHY SYNDROM betrug sogar 41,5 %. Insgesamt waren 104 Patienten (69 %) symptomatisch. Lediglich 30 Patienten (20 %) waren beschwerdefrei. Bei den restlichen 16 Patienten wurden die Beschwerden als fraglich interpretiert. Die Beschwerden bestanden bei 25,3 % der symptomatischen Patienten weniger als 1 Jahr, bei 31,3 % zwischen 1 und 2 Jahren und bei den restlichen Patienten (43,4 %) länger als 2 Jahre.

Patienten mit einer minimalen Herzfrequenz ≤ 40/min waren in 81,2 %, solche mit einer minimalen Herzfrequenz > 40/min dagegen nur in 37,± % symptomatisch (Tab. 3). Synkopen kamen unabhängig von der minimalen Herzfrequenz bei 34 % der Patienten vor, während Schwindel von 59,2 % der Patienten mit einer minimalen Herzfrequenz ≤ 40/min und von 44 % der Patienten mit einer minimalen Herzfrequenz über 40/min angegeben wurde.

Die Häufigkeit von Schwindel oder Synkopen nahm mit dem Alter der Patienten zu (Abb. 5). Während nur rund 60 % der bis zu 34 Jahre alten Patienten symptomatisch waren, gaben 79 % der 35- bis 54jährigen und 69 % der über 54jährigen Patienten entsprechende Symptome an.

Die kardiale Leistungsfähigkeit war bei vielen Patienten eingeschränkt. 54 Patienten klagten über Belastungsdyspnoe nach 1 - 4

Tabelle 3: Abhängigkeit verschiedener Parameter von der minimalen Herzfrequenz.

	≤ 40/min	> 40/min
Alter	54,6 ± 13,4	56,4 ± 15,1 Jahre
Synkopen	34 %	34 %
Schwindel	59,2%	44 %
Synkopen und/oder Schwindel	81,2 %	37,9 %
Schrittmacherimplantation	62,3 %	23,6 %
SA-Block	52 %	19,3 %
Intermittierendes Vorhofflimmern	16,8 %	20 %
supraventrikuläre Extrasystolen	37,2 %	30 %

Etagen Treppe steigen; davon konnten 14 Patienten nur 1 Etage, 17 Patienten nur 2 Etagen und 15 Patienten nur 3 Etagen steigen. Ruhedyspnoe wurde von keinem Patienten angegeben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war kein Patient manifest dekompensiert. Die restlichen Patienten gaben subjektiv keine wesentliche Einschränkung der Belastbarkeit an.

Rhythmusstörungen (Abb. 6): Bei allen Patienten mit SK-DYSFUNKTION erfolgte eine Langzeit-Registrierung des Elektrokardiogramms auf einem tragbaren Bandspeichergerät. Zusätzlich wurde etwa die Hälfte der Patienten zur weiteren Diagnostik bis zu mehreren Tagen fortlaufend mittels EKG-Monitor überwacht.

Die Sinusbradykardie ($\leq$ 55/min) war die führende Rhythmusstörung bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION. Sie bestand bei 141 Patienten, während bei den restlichen 9 Patienten (ISOL SA-BLOCK) normale Herzfrequenzen beobachtet wurden. In 83,8 % bestand eine intermittierende und in 10,7 % eine permanente Sinusbradykardie. Bei 25,3 % der Patienten trat zeitweise ein langsamer Knotenrhythmus auf. Die niedrigsten Herzfrequenzen betrugen im Mittel 41,5 $\pm$ 8,1/min; bei 22 Patienten (15,6 %) wurde ein Abfall der Herzfrequenz auf Werte unter 35/min beobachtet, bei 5 Patienten (3,5 %) sogar unter 30/min. 65 Patienten (46,1 %) wiesen Herzfrequenzen zwischen 35 und 44/min auf, während sie bei weiteren 22 Patienten (15,6 %) zwischen 45 - 49/min lagen.

Die minimale Herzfrequenz war am niedrigsten bei Patienten mit SA-BLOCK bei SB (38,5 $\pm$ 7,6/min), am höchsten bei Patienten mit ISOL SB (42,5 $\pm$ 7,8/min) (Tab.11). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die minimale Herzfrequenz war bei symptomatischen Patienten niedriger als bei beschwerdefreien Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch nur bei der Gesamtheit der Patienten und den Patienten mit ISOL SB signifikant ($P < 0{,}001$ bzw. $< 0{,}025$).

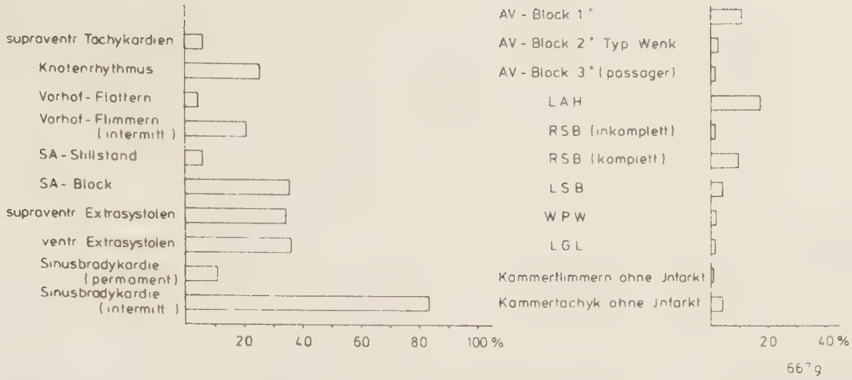


Abb.6: Prozentuale Häufigkeit von Rhythmus- und Leitungsstörungen bei 150 Patienten mit Sinusknotendysfunktion.
Abkürzungen:LAH=links-anteriorer Hemiblock;RSB=Rechtsschenkelblock;LSB=Linksschenkelblock;WPW=Wolff-Parsinson-White-Syndrom; LGL=Lown-Ganong-Levine -Syndrom.

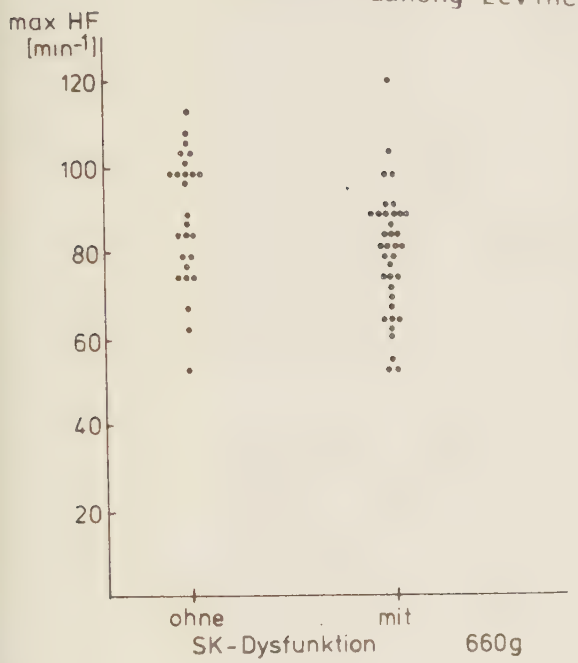
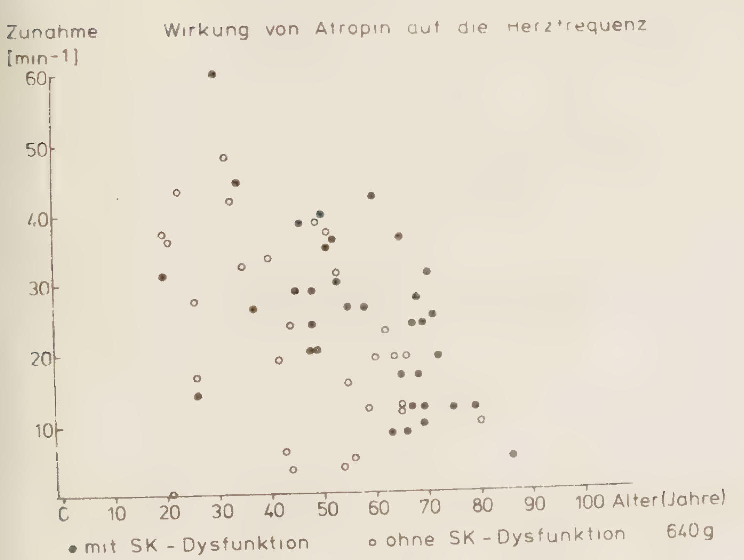


Abb.7:

Vergleich der Reaktion der Herzfrequenz nach Injektion von Atropin (0,02 mg/kg i.v.) bei Patienten mit und ohne Sinusknotendysfunktion. Die Mehrzahl der Patienten mit Sinusknotendysfunktion steigt nicht über 90/min an, wobei jedoch eine erhebliche Überlappung der Einzelwerte mit der Gruppe ohne Sinusknotendysfunktion vorliegt.



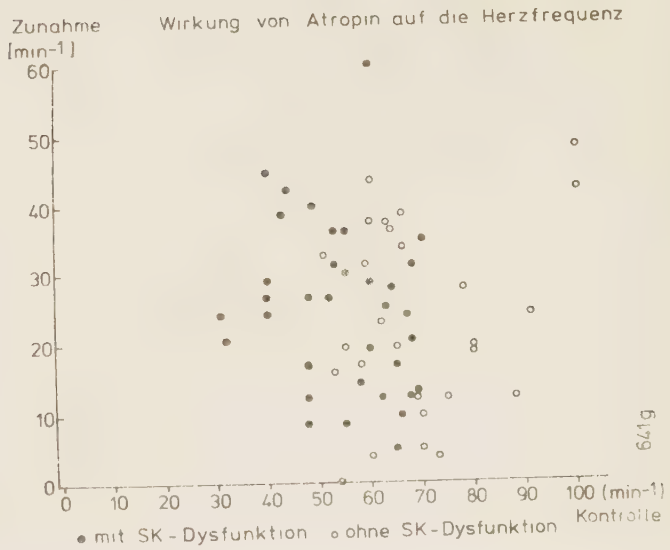


Abb.8: Abhängigkeit des Anstiegs der Herzfrequenz nach Injektion von Atropin)0,02 mg/kg i.v.)(Zunahme) vom Alter der Patienten bei solchen mit und ohne Sinusknotendysfunktion.Mit zunehmendem Alter nimmt die Ansprechbarkeit auf Atropin in beiden Gruppen ab.

Abb.9: Abhängigkeit des Anstiegs der Herzfrequenz nach Injektion von Atropin (0,02 mg/kg i.v.) in Abhängigkeit vom Ausgangswert (Kontrolle). Es liegt keine eindeutige Abhängigkeit vom Ausgangswert vor.

SA-Blockierungen kamen bei 35,3 % und SK-Stillstände in 3,3 % der Fälle vor. Die mittlere Länge der hierdurch hervorgerufenen Pausen betrug 2,26 ± 0,98 sec, wobei in 6 Fällen Pausen über 3 sec bis maximal 6 sec beobachtet wurden. Intermittierendes Vorhofflimmern oder -flattern sowie supraventrikuläre Tachykardien wurden in 20,7 %, 4,0 % bzw. 3,3 % der Patienten gefunden. In 5 Fällen konnte das spontane Sistieren einer Tachykardie im Langzeit-EKG erfaßt werden; die entstehende Pause (spontane Sinusknotenerholungszeit) betrug 1871 ± 1268 ms. Die mittlere Kammerfrequenz während supraventrikulärer Tachykardien oder Vorhofflimmern oder -flattern schwankte zwischen 120 bis 220/min (Mittelwert 176,3 ± 38,5/min).

Supraventrikuläre Extrasystolen wurden bei 34 % der Patienten beobachtet. Ventrikuläre Extrasystolen ließen sich bei 36 % der Patienten nachweisen. Die Häufigkeit atrioventrikulärer und intraventrikulärer Leitungsstörungen war unterschiedlich (Abb. 6). So kamen ein AV-Block 1. Grades, ein überdrehter Linkstyp (linksanteriorer Hemiblock) oder ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock bei 11,3, 17,1 bzw. 10,6 % der Patienten vor. Die übrigen Leitungsstörungen waren wesentlich seltener. In 2 Fällen wurde gleichzeitig ein WPW-Syndrom beobachtet.

<u>Belastungsuntersuchungen</u>: Der Anstieg der Herzfrequenz unter Ergometerbelastung war bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION deutlich geringer (maximal 125,4 ± 30,0/min) im Vergleich zu einem altersentsprechenden Kollektiv, bei dem kein Hinweis für eine Funktionsstörung des Sinusknotens bestand (155 ± 13,8/min). Die Werte der maximalen Herzfrequenz bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION streuten zwischen 56 bis 180/min. Auch die maximale im Langzeit-EKG beobachtete Herzfrequenz lag mit 99,2 ± 36,4/min deutlich niedriger, als die üblicherweise bei ausreichender Belastung während der Registrierung zu beobachten ist.

Atropintest: Bei 28 Patienten ohne und 37 Patienten mit SK-DYSFUNKTION wurde die Wirkung von Atropin (0,02 mg/kg iv) auf den Anstieg der Herzfrequenz geprüft (Tab. 4). Patienten ohne SK-DYSFUNKTION waren signifikant jünger als solche mit SK-DYSFUNKTION. Die Herzfrequenz vor Gabe von Atropin war bei Patienten ohne SK-DYSFUNKTION (70,5 ± 14,7/min) signifikant höher als bei denjenigen mit SK-DYSFUNKTION (56,5 ± 13,8/min) ($P < 0,0001$). Das traf auch für die einzelnen Untergruppen zu. Die maximale Herzfrequenz war bei Patienten ohne SK-DYSFUNKTION signifikant höher (93,3 ± 20,8/min) als bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION (80,5 ± 14,4/min) ($P < 0,005$). Die absolute Zunahme der Herzfrequenz im Vergleich zum Kontrollwert unterschied sich nicht signifikant. Bei 46 % aller Patienten mit normaler SK-Funktion stieg die Herzfrequenz über 90/min an, dagegen nur bei 16,2 % der Patienten mit SK-DYSFUNKTION (Abb. 7). Es fand sich kein Unterschied in der Reaktion der Herzfrequenz bei asymptomatischen oder symptomatischen Patienten oder bei Patienten mit ISOL SB einerseits und BRADY-TACHY Syndrom oder SA-BLOCK bei SB andererseits.

Zwischen der Zunahme der Herzfrequenz nach Atropin und dem Alter bestand eine inverse Beziehung (Abb.8). Jedoch fand sich keine eindeutige Abhängigkeit des Anstiegs der Herzfrequenz vom Ausgangswert (Abb. 9).

Korrelation zwischen Beschwerden und nicht-invasiven Parametern:

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob eine Korrelation zwischen den Befunden im Elektrokardiogramm, insbesondere im Langzeit-EKG, und den Beschwerden der Patienten besteht. Da unterschiedliche Mechanismen für die Beschwerden der Patienten in Frage kommen, wurden verschiedene Parameter der Sinusknotenfunktion ausgesucht und mit dem Vorhandensein oder Fehlen von Beschwerden wie Schwindel oder/und Synkopen verglichen.

Tab. 4: Wirkung von Atropin auf den Sinusknoten

Patienten	n	Alter (Jahre)	Herzfrequenz (min^{-1}) Kontrolle	Atropin	Zunahme
ohne SK-DYSFUNKTION	28	46,0 ± 16.5	70,5 ± 14,7	93,3 ± 20,8	22,9 ± 13,8
		P < 0,005	P < 0,0001	P < 0,005	n.s.
mit SK-DYSFUNKTION	37	57,5 ± 15,1	56,5 ± 13,8	80,5 ± 14,4	25,4 ± 12,1
SK-DYSFUNKTION asymptomat.	8	63,1 ± 12,1	58,6 ± 23,6	76,9 ± 16,1	24,3 ± 12,0
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
symptomat.	28	55,8 ± 15,9	55,9 ± 10,4	82,1 ± 13,9	26,3 ± 12,1
ISOL SB	18	58,1 ± 16,9	57,6 ± 18,1	80,3 ± 17,2	25,6 ± 13,8
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BRADY-TACHY; SA-BLOCK bei SB	18	57,2 ± 13,9	55,4 ± 8,6	80,5 ± 12,0	25,1 ± 11,1

Folgende Parameter wurden benutzt:

1. Die minimale Herzfrequenz (min^{-1});
2. Die Länge der spontanen Sinusknotenerholungszeit nach atrialen Tachykardien;
3. Die Länge spontaner Pausen;
4. Die Kammerfrequenz während atrialer Tachykardien.

Um mögliche Unterschiede in der Sensitivität (richtig-positive Befunde) und Spezifität (richtig-negative Befunde) in Abhängigkeit von gewählten Grenzen der Parameter herauszufinden, wurden für die minimale Herzfrequenz Werte von 30 bis 45/min eingesetzt. Für die spontane Sinusknotenerholungszeit und die Länge spontaner Pausen wurde ein unterer Grenzwert von 3 sec, für die Kammerfrequenz während atrialer Tachykardien ein unterer Wert von 160/min eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5 gegenübergestellt.

Tab. 5 Vergleich nicht-invasiver Parameter der Sinusknotenfunktion mit den Beschwerden

Kriterien				
minimale Herzfrequenz	< 30	<35	<40	<45/min
spontane SK-Erholungszeit	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 3 sec
spontane Pausen	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 3 sec
Kammerfreq. Tachyk.	≥ 160	≥ 160	≥ 160	≥ 160/min
Sensitivität (richtig-positiv)	17,6	28,5	54	71 %
Spezifität (richtig-negativ)	88,5	88,5	81	64 %
falsch-positiv	17,4	11,4	10,8	14,4 %
falsch-negativ	73,5	70,5	64	57,5 %

Die Befunde lassen erkennen, daß erhebliche Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der minimalen Herzfrequenz bestehen. Je höher der Grenzwert angesetzt wird, desto höher ist auch die Sensitivität der nicht-invasiven Parameter. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer Abnahme der Spezifität. Ein Unterschied in der Spezifität fand sich bei einer minimalen Herzfrequenz unter 30 oder 35/min nicht, während jedoch die Sensitivität von 17,6 auf 28,5 % zunahm. Somit würde eine minimale Herzfrequenz unter 35/min ein geeignetes Kriterium sein, um eine strenge Indikation z.B. zu einer Schrittmachertherapie zu stellen. Dagegen nimmt die Spezifität ab und die Sensitivität zu, wenn man eine minimale Herzfrequenz unter 40 oder 45/min als obere Grenze ansetzt. Jedoch ist auch bei einer relativ hohen minimalen Herzfrequenz die Zahl der falsch-negativen Befunde noch relativ hoch.

Patienten ohne Anhalt für SK-DYSFUNKTION

Bei 298 Patienten bestand klinisch kein Anhalt für eine SK-DYSFUNKTION. Hierzu gehörten 172 Patienten mit Störungen der atrioventrikulären oder intraventrikulären Leitung (AV/IV-BLOCK). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 49,5 ± 14,0 Jahre ($P < 0{,}0001$ gegenüber NORMALPERSONEN). Bei 36 Patienten erfolgte die invasive Diagnostik wegen intermittierendem Vorhofflimmern, ohne daß ein Hinweis für eine Sinusfunktionsstörung vorlag. Bei den restlichen 90 Patienten lagen die verschiedensten Diagnosen vor. Diese Patienten wurden, da sie kein einheitliches Bild boten, unter "SONSTIGE" zusammengefaßt (mittleres Alter 38,6 ± 17,0 Jahre, n.s. gegenüber NORMALPERSONEN).

2.3 Diskussion der klinischen Befunde:

Ätiologie: Störungen der Sinusknotenfunktion können medikamentös bedingt sein (Digitalis, Chinidin, Lidocain, Betarezeptorenblocker, Sympathikolytika, Kontrastmittel) (CHADDA u. Mitarb. 1973, ELIASEN u. ANDERSEN 1975, GRAYZEL u. ANGELES 1972, PARAMESWARAN u. Mitarb. 1973, 1973, EVANS u. Mitarb. 1976, TAKEDA u. Mitarb. 1975, WELLENS u. Mitarb. 1975). Diese Störungen werden jedoch nicht zum eigentlichen Sinusknoten-Syndrom gerechnet. Andererseits können ischämische, degenerative oder entzündliche Prozesse zu Störungen der Sinusknotenfunktion führen (DOHMEN u. Mitarb. 1974, FERRER 1974, HATLE u. Mitarb. 1976, MOSS u. DAVIS 1974, ROURA u. Mitarb. 1977, SINKER u. Mitarb. 1975, WELLENS u. Mitarb. 1976). Derartige Störungen können in seltenen Fällen auch im Anschluß an Herzoperationen auftreten (EL-SAID u. Mitarb. 1976, GREENWOOD u. Mitarb. 1975, MITSUI u. Mitarb. 1977, NIEDERHAUSER u. Mitarb. 1975). Sinusknotenfunktionsstörungen kommen bei Patienten mit Kardiomyopathien relativ selten vor (2,2 %, ERAUT u. SCHAW 1971; 9,6 %, LANG u. Mitarb. 1976; 4,8 %, RASMUSSEN 1971). Auffallend häufig wird von den Patienten eine früher durchgemachte Diphtherie angegeben: Die Angaben schwanken zwischen 10 % (GURTNER u. Mitarb. 1976, LENZINGER u. Mitarb. 1976) und etwa 30 % (BLÖMER u. Mitarb. 1975, RASMUSSEN 1971). Bei den eigenen Patienten wurde eine Diphtherie in der Vorgeschichte in 20,6 % angegeben. Oft liegt die Erkrankung mehrere Jahrzehnte zurück (RASMUSSEN 1971). Ein kausaler Zusammenhang zwischen früherer Diphtherieerkrankung und nachfolgender Sinusknoten-Dysfunktion konnte bisher nicht gesichert werden. Angeborene oder erworbene Herzfehler wurden bei 3 bis 14 % der Patienten gefunden, wobei der Anteil der angeborenen Herzfehler deutlich niedriger ist (ERAUT u. SHAW 1971, RASMUSSEN 1971, THORMANN u. Mitarb. 1976, ROKSETH u. HATLE 1974). Im eigenen Patientengut betrug der Anteil angeborener oder erworbener Herzfehler 8 %, davon alleine 3,5 % mit Vorhofseptumdefekt.

Eine weitere, häufig bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom beobachtete Grunderkrankung stellt die koronare Herzkrankheit dar, wobei bei dem Alter der Patienten das gleichzeitige Vorkommen beider Störungen nichts über einen kausalen Zusammenhang aussagt. So wurde eine Angina pectoris von 11 % (RUBENSTEIN u. Mitarb. 1972), 14,3 % (RASMUSSEN 1971), 22,7 % (eigene Befunde), 26 % (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967), 28,9 % (LANG u. Mitarb. 1976), 35 % (STRAUSS u. Mitarb. 1976) und 36,7 % (SAUERWEIN u. Mitarb. 1976) der Patienten angegeben. Die Häufigkeit von früheren Infarkten schwankt ebenfalls erheblich zwischen 6,7 % (eigene Befunde), 8,5 % (ERAUT u. SHAW 1971) und 28,9 % (LANG u. Mitarb. 1976). Passagere Störungen der Sinusknotenfunktion finden sich häufig bei Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt (HATLE u. Mitarb. 1976, ROKSETH u. HATLE 1971). Insgesamt dürfte die koronare Herzkrankheit mit den verschiedenen Manifestationen (Infarkt, Angina pectoris) die häufigste Begleiterkrankung darstellen (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967, ERAUT u. SHAW 1971, GURTNER u. Mitarb. 1976, HATLE u. Mitarb. 1976, KAPLAN u. Mitarb. 1973, LENZINGER u. Mitarb. 1976, RASMUSSEN 1971, RUBENSTEIN u. Mitarb. 1972, SAUERWEIN u. Mitarb. 1976, THORMANN u. Mitarb. 1976). Koronarographisch läßt sich jedoch nur selten eine Beteiligung der Sinusknotenarterie auch bei sonst ausgedehnten Koronarsklerosen nachweisen (ENGEL u. Mitarb. 1975, LIPPESTAD u. MORTON 1967). Eine Hypertonie wird bei einem relativ großen Prozentsatz der Patienten beobachtet (9 %, ERAUT u. SHAW 1971; 22 %, eigene Befunde; THORMANN u. Mitarb. 1976). Funktionsstörungen der Schilddrüse dürften, zumindestens im üblichen kardiologischen Krankengut, nur eine untergeordnete Rolle spielen (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967). Gelegentlich wird eine Sinusknoten-Dysfunktion bei Thyreotoxikose (WAN u. Mitarb. 1972, THORMANN u. Mitarb. 1977) oder Myxoedem (ERAUT u. SHAW 1971) beobachtet. Gelegentlich wurde auch ein familiäres Vorkommen beschrieben (CARALIS u. VARGHESE 1976, LEHMANN u. Mitarb. 1977, SAUERWEIN u. Mitarb. 1976, SPELLBERG 1977).

In vielen Fällen bleibt die Ätiologie ungeklärt (RASMUSSEN 1971, SHAW 1976). Bei den eigenen Patienten konnte in 34,7 % kein anamnestischer oder klinischer Hinweis zur Ätiologie gewonnen werden. MOSS u. DAVIS (1974) fanden in 33 % ihrer Fälle mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom ein "idiopathisches Sinusknotensyndrom". BOUVRAIN u. Mitarb. (1967) konnten sogar bei 59 % der Patienten keine kardiale Begleiterkrankung finden.

Alter und Geschlecht: Erkrankungen des Sinusknotens kommen vorwiegend im höheren Alter vor. Auf Grund der eigenen Befunde und der Literatur liegt das mittlere Alter zwischen 55 bis 69 Jahren (LANG u. Mitarb. 1963, MANDEL u. Mitarb. 1971, SIGURD u. Mitarb. 1973, STRAUSS u. Mitarb. 1976). 28 bis 60 % der Patienten sind älter als 60 Jahre (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967, BLÖMER u. Mitarb. 1975, LANG u. Mitarb. 1976, TOYAMA 1976, WAN u. Mitarb. 1972). Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom waren sowohl in der eigenen Studie als auch im Vergleich mit der Literatur deutlich älter. So waren 70 % der von KAPLAN u. Mitarb. (1973) beobachteten Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom älter als 70 Jahre. Dies könnte darauf hinweisen, daß es sich hierbei um ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium mit ausgedehnterem Befall von Sinusknoten und Vorhofmyokard handelt.

Eine Geschlechtsspezifität besteht nicht; 45 bis 60 % der Patienten waren männlich (LANG u. Mitarb. 1976, MANDEL u. Mitarb. 1972, RUBINSTEIN u. Mitarb. 1972, SIGURD u. Mitarb. 1973, TOYAMA u. Mitarb. 1976, STRAUSS u. Mitarb. 1976). Nur in wenigen Studien war der Anteil der männlichen Patienten mit etwa 33 % deutlich niedriger (BOUVRAIN u. Mitarb. 1967, SAUERWEIN u. Mitarb. 1976, RASMUSSEN 1971).

Symptomatologie: Die Patienten klagen über Schwindelanfälle, Gefühl der Leere im Kopf, Schwarzwerden vor den Augen, Kopfschmerzen und Ohnmachtsanfälle sowie Angina pectoris. Die Häufigkeit dieser Beschwerden schwankt in den einzelnen Studien beträchtlich. So wurde Schwindel von 7 % (MOSS u. DAVIS 1974), 24 % (TOYAMA 1976), 32,5 % (ERAUT u. SHAW 1971), 45 % (STRAUSS u. Mitarb. 1976), 51,2 % (eigene Befunde), 50 % (LANG u. Mitarb. 1976) sowie 67,9 % (BLÖMER u. Mitarb. 1975) angegeben. Synkopale Anfälle kommen ebenfalls in sehr wechselnder Häufigkeit vor (36,5 %, LANG u. Mitarb. 1975; 25 %, STRAUSS u. Mitarb. 1976; 45 %, RUBINSTEIN u. Mitarb. 1972; 45 %, BLÖMER u. Mitarb. 1975; 71,5 %, RASMUSSEN 1971; 33 %, eigene Befunde; 48 %, TOYAMA 1976; 30 %, BOUVRAIN u. Mitarb. 1967). Bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom kamen Synkopen bei 41,5 % (eigene Befunde), 55 % (RUBINSTEIN 1972) und 60 % (BLÖMER u. Mitarb. 1975) vor.

Embolien kommen vor allem bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom vor (EFFERT u. Mitarb. 1968). So betrafen 80 % der zerebralen Insulte Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom (BLÖMER u. Mitarb. 1975), was auf die Bedeutung der Thrombembolie hinweist. Apoplektische Insulte wurden in wechselnder Häufigkeit beobachtet (6,5 bis 11 %, BLÖMER u. Mitarb. 1975, GURTNER u. Mitarb. 1975, ERAUT u. SHAW 1971, RASMUSSEN 1971).

Eine latente oder manifeste Herzinsuffizienz stellt oft einen erschwerenden Faktor dar (ERAUT u. SHAW 1971; BLÖMER u. Mitarb. 1975; THORMANN u. Mitarb. 1975; AGRUSS u. Mitarb. 1972); in manchen Fällen ist eine effektive Therapie erst nach Beseitigung der Bradykardie durch Implantation eines Schrittmachers möglich (SEIPEL u. BREITHARDT 1976).

Rhythmusstörungen: Die intermittierende oder permanente Sinusbradykardie stellt oft den ersten Hinweis auf eine Erkrankung des Sinusknotens dar (FERRER 1973; ROCKSETH u. HATLE 1974). Sie kann in mehr als 70 bis 90 % der Patienten nachgewiesen werden (BLÖMER u. Mitarb. 1975; LENZINGER u. Mitarb. 1976; LANG u. Mitarb. 1976). Insgesamt wiesen 94 % der eigenen Patienten eine Sinusbradykardie auf. Lediglich THORMANN u. Mitarb. (1976) beobachteten nur bei 49 % der Patienten eine Sinusbradykardie. Die Sinusbradykardie als einziger Hinweis für eine SK-DYSFUNKTION wurde von BLÖMER u. Mitarb. (1975) nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten gefunden. Im eigenen Patientengut bestand eine isolierte Sinusbradykardie jedoch in fast der Hälfte der Fälle (72 %), wobei die beobachteten niedrigsten Frequenzen bei dieser Untergruppe ebenso niedrig waren wie bei den übrigen Patienten. SA-Blockierungen oder ein Sinusknotenstillstand bzw. -pausen stellen eine weitere häufige Arrhythmie dar, die in 20 % (STRAUSS u. Mitarb. 1976), 35 % (ERAUT u. SHAW 1971), 38,6 % (eigene Befunde), 40 % (SAUERWEIN u. Mitarb. 1976) und 44 % (TOYAMA 1976) der Patienten beobachtet wurde. Tachykarde supraventrikuläre Rhythmusstörungen, welche eine wesentliche Komponente des Bradykardie-Tachykardie Syndroms darstellen (KAPLAN u. Mitarb. 1973; MOSS u. DAVIS 1974), können ebenfalls in sehr wechselnder Häufigkeit beobachtet werden (19 %, eigene Befunde sowie BLÖMER u. Mitarb. 1975; 25 %, LANG u. Mitarb. 1976; 26 bzw. 26,7 %, ERAUT u. SHAW 1971; SAUERWEIN 1976; 35 %, STRAUSS u. Mitarb. 1976; 46 %, TOYAMA 1976; 52 %, SIGURD u. Mitarb. 1973; 59 %, ROKSETH u. Mitarb. 1970; 67 %, RASMUSSEN 1971). Ein besonders hohen Anteil von Patienten mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom findet man bei denen, die mit einem Schrittmacher behandelt wurden (72 %, LENZINGER u. Mitarb. 1976).

Die Häufigkeit manifester atrio-ventrikulärer oder intraventrikulärer Leitungsstörungen ist sehr unterschiedlich. So fanden LENZINGER u. Mitarb. (1976) bei Schrittmacherträgern mit Sinusknoten-Dysfunktion einen AV-Block I., II. oder III. Grades bei 13 bis 25 % und einen

Linksschenkelblock bei 10 % der Patienten. Ein AV-Block I. Grades kam bei 11,3 %, ein AV-Block II. Grades Typ Wenckebach bei 2,7 % der eigenen Patienten vor. Lediglich 1,3 % wiesen einen passageren totalen AV-Block auf. Ein AV-Block I. Grades wurde in ähnlicher Häufigkeit von RASMUSSEN (1971; 14,3 %) gefunden, während STRAUSS u. Mitarb. bei insgesamt 45 % aller Patienten einen AV-Block I. Grades fanden. Die Häufigkeit kompletter Schenkelblöcke dürfte unter 10 bis 15 % liegen (eigene Befunde; STRAUSS u. Mitarb. 1976; RASMUSSEN 1971; BLÖMER u. Mitarb. 1975; RUBINSTEIN 1971). Ein überdrehter Linkstyp als Ausdruck eines links-anterioren Hemiblocks beobachtet man in 17,3 % (eigene Befunde) bzw. 35 % (STRAUSS u. Mitarb. 1976) relativ häufig. Insgesamt scheint die Koexistenz sinu-atrialer und atrio-ventrikulärer sowie intraventrikulärer Leitungsstörungen häufig zu sein (ENGEL u. Mitarb. 1973, RASMUSSEN 1971).

Die Häufigkeit ventrikulärer Rhythmusstörungen wie Extrasystolen schwankte in einzelnen Studien zwischen 14,3 % (RASMUSSEN 1971), 29 % (BLÖMER u. Mitarb. 1975) und 36 % (eigene Befunde). Dagegen weisen andere Autoren auf die geringe Häufigkeit von ventrikulären Rhythmusstörungen beim Sinusknoten-Syndrom hin (BLEIFELD u. Mitarb. 1974; ERAUT u. SHAW 1971; GUPTA u. Mitarb. 1974; LLOYD-MOSTYN u. Mitarb. 1973; MOSS u. DAVIS 1974; RUBINSTEIN u. Mitarb. 1972; SIGURD u. Mitarb. 1973). ARVESTY u. Mitarb. (1974) beobachteten sogar bei 39 % ihrer Patienten (n = 28) ventrikuläre Tachykardien.

Abgrenzung des Sinusknotensyndroms: Die Vielfalt und unterschiedliche Häufigkeit der einzelnen beim Sinusknotensyndrom vorkommenden Rhythmusstörungen kann es im Einzelfall schwierig machen, eine exakte Abgrenzung gegenüber noch physiologischen Rhythmusstörungen durchzuführen. So konnten ROSEN u. Mitarb. (1977) bei klinisch gesunden jungen Probanden bei 24-stündiger Langzeitregistrierung des EKG's teilweise ausgeprägte Bradykardien, spontane Pausen und Knoten-Ersatzrhythmen beobachten. Diese Veränderungen traten vor

allem während der Nachtstunden auf. Zur Abgrenzung gegenüber der physiologischen Sinusbradykardie kann ein unzureichender Frequenzanstieg bei körperlicher Belastung dienen. So war die maximale Frequenz bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION während Belastung um 20 Schläge niedriger als bei Vergleichspersonen (ERAUT u. SHAW 1971). In der eigenen Untersuchung war dieser Unterschied sogar noch deutlicher, wobei die maximale Herzfrequenz bei Vergleichspersonen 155/min, bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION 125/min betrug. Zusätzlich kann zur Abgrenzung die verminderte Ansprechbarkeit auf Atropin und Isoproterenol dienen (MANDEL u. Mitarb. 1971, 1972; NALEWSKI u. BRAUN 1950; NARULA u. Mitarb. 1972; DIGHTON 1975; ROSEN u. Mitarb. 1971). Jedoch erscheint der Atropintest nur von bedingtem Wert zu sein, um im Einzelfall eine normale von einer pathologischen Reaktion zu unterscheiden. Zwar lag die maximale Herzfrequenz nach Gabe von Atropin bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION deutlich niedriger als bei Vergleichspersonen, jedoch war der relative Anstieg bei Berücksichtigung der niedrigen Ausgangsfrequenz bei der ersteren Patientengruppe sogar noch ausgeprägter. Ein zusätzliches Problem zeigt sich, wenn man die Abhängigkeit des Frequenzanstieges nach Atropin vom Alter betrachtet (Abb. 8). Hierbei zeigt sich, daß sowohl bei Patienten mit als auch solchen ohne SK-DYSFUNKTION die Ansprechbarkeit mit zunehmendem Alter deutlich geringer wird (NALEWSKI u. BRAUN 1950). Auch beim Vorliegen einer organischen Herzerkrankung nimmt die Ansprechbarkeit des Sinusknotens auf Atropin ab (ECKBERG u. Mitarb. 1971). Das Auftreten längerer Asystolien bei Massage des Karotissinus spricht für ein Karotissinus-Syndrom (SCHWARZ u. THORMANN 1975), das jedoch nicht zum eigentlichen Sinusknotensyndrom gerechnet werden kann.

Ein umfassendes Bild der Funktionsstörung des Sinusknotens kann nur durch kombinierte Anwendung verschiedener Untersuchungsverfahren wie Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Ableitung eines Langzeit-EKG's er-

zielt werden. Sofern diese Untersuchungen keine ausreichende Erklärung für die vom Patienten angegebenen Beschwerden ergeben, sind weitergehende invasive Untersuchungen, die in den folgenden Kapiteln behandelt werden, indiziert.

Die angegebenen Beschwerden können entweder durch eine spontane Sinusbradykardie bedingt sein oder als Folge eines verzögerten Ingangkommens des spontanen Rhythmus nach Beendigung einer Tachykardie auftreten (EASLEY u. GOLDSTEIN 1971, MOSS u. DAVIS 1974, SEIPEL u. Mitarb. 19 76). Bei eigenen Patienten konnten wir in 50 % eine Asystolie oder Bradykardie ohne vorhergehende Tachykardie, in 35 % eine verlängerte Pause nach Beendigung einer Tachykardie und in 10 % eine hochfrequente Tachykardie als Ursache für die Symptomatik finden (SEIPEL u. Mitarb. 1976).
Jedoch bieten die nicht-invasiven Parameter der Sinusknotenfunktion in einem wechselnd hohen Prozentsatz der Patienten keine ausreichende Erklärung für die angegebenen Beschwerden. Die Häufigkeit derartiger falsch-negativer Befunde bewegt sich je nach den gewählten Grenzen für die Parameter zwischen z.B. 57,5 bis 73,5 % der symptomatischen Patienten (Tab. 5). Die Spezifität dieser Parameter, von denen die minimale Herzfrequenz die größte Bedeutung haben dürfte, ist jedoch relativ hoch. Es gibt verschiedene Erklärungen für die relativ geringe Sensitivität der nicht-invasiven Parameter. Erstens läßt sich nicht ausschließen, daß die Beschwerden der Patienten trotz eines unauffälligen neurologischen Befundes zerebraler Genese sind. Andererseits muß bedacht werden, daß die Störungen der Sinusknotenfunktion in ihrer Intensität oft sehr wechseln können, so daß Phasen normaler mit solchen abnormer Funktion wechseln.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das klinische Bild des Sinusknotensyndroms recht vielgestaltig ist. Die teilweise recht unterschiedlichen Angaben zur Art und Häufigkeit einzelner Rhythmus-

störungen und Grunderkrankungen ist zumindestens teilweise auf die oft nur relativ kleinen Patientenzahlen zu beziehen. Hinzu kommt, daß in einzelnen Studien (LENZINGER u. Mitarb. 1975, GURTNER u. Mitarb. 1975) nur Patienten aufgenommen wurden, bei denen bereits wegen einer Sinusknotenerkrankung ein Schrittmacher implantiert wurde.

3. INVASIVE UNTERSUCHUNGSMETHODEN ZUR BEURTEILUNG DER SINUSKNOTENFUNKTION

Im Gegensatz zur Ableitung der Potentiale des His'schen Bündels (SCHERLAG u. Mitarb. 1969) ist es bisher beim Menschen noch nicht zweifelsfrei gelungen, Potentiale vom Sinusknoten mittels Elektrodenkathetertechnik abzuleiten (LEKIEFFRE u. Mitarb. 1974). Die ersten mit extrazellulär liegenden Elektroden nachweisbaren Potentiale stammen wahrscheinlich aus dem Bereich des perinodalen Gewebes und der Crista terminalis; sie treten 20 bis 40 ms nach der initialen Depolarisation der Schrittmacherzellen des Sinusknotens auf (MASUDA u. DeCARVALHO 1975, THERY u. Mitarb. 1976). Kürzlich gelang es CRAMER u. Mitarb. (1977), mittels unipolarer Ag-AgCl Elektroden und hoher Verstärkungen am isolierten Sinusknotenpräparat Potentiale abzuleiten, die von den Membranströmen der Schrittmacherzellen stammen sollen. Der Potentialverlauf ähnelte dem der primären Schrittmacherzellen und wurde von höherfrequenten Signalen überlagert, die von Zellen außerhalb der primären Schrittmacherregion stammen sollen. Ähnliche Signale wurden von BOZLER (1943 a, b) und von RAMLAU (1974) beschrieben. Diese Signale konnten nur in einem eng umschriebenen Bezirk registriert werden (CRAMER u. Mitarb. 1977).

Beim Menschen konnten in jüngster Zeit mittels moderner Computertechnik ("averaging technique") Fortschritte auf dem Weg zur Ableitung von Potentialen des Sinusknotens erzielt werden. STOPCZYK u. Mitarb. (1976) registrierten mit Elektrodenkathetern Potentiale vor Beginn der P-Welle, die die Sinusknotenaktivität reflektieren sollen. Die Validisierung dieser Befunde steht noch aus. Im Augenblick ist der Kliniker jedoch noch auf indirekte Methoden zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion angewiesen.

Für die klinische Testung der Sinusknotenfunktion stehen atriale Stimulationsteste zur Verfügung. Im Folgenden sollen hierzu zunächst die methodischen Aspekte und die eigenen Befunde zu methodischen Problemen dargestellt werden. Anschließend werden die bei den einzelnen Patientengruppen erhobenen nicht-invasiven und invasiven Parameter mit dem klinischen Bild verglichen und im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen besprochen.

3.1 Allgemeine Untersuchungstechnik

Die Untersuchungen wurden im Herzkatheterraum im Rahmen diagnostisch-indizierter intrakardialer Ableitungen durchgeführt. Bei den Patienten mit Sinusknotenfunktionsstörungen erfolgte die Untersuchung zur weiteren diagnostischen Klärung der Sinusknotenfunktion, während bei den übrigen Patienten die Sinusknotenfunktion zusätzlich zur Ableitung der His-Bündel-Potentiale geprüft wurde. Die Patienten wurden nicht prämediziert. Alle waren über die Untersuchung informiert worden und hatten ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

In der Mehrzahl der Fälle wurden die Elektrodenkatheter über die rechte Vena femoralis unter Lokalanästhesie nach der perkutanen SELDINGER-Technik eingeführt und unter Bildwandlerkontrolle im Herz plaziert. Ein 4-poliger 6 F-Katheter (Elektrodenabstand 1 cm) wurde zur Stimulation und Ableitung im hohen rechten Vorhof benutzt. Das distale Elektrodenpaar diente zur Stimulation; über die proximalen zwei Elektroden wurde das Potential des hohen rechten Vorhofes (HRA) abgeleitet. Der Katheter wurde ins Herzohr eingeführt, wo er die Form eines Spazierstocks annahm, so daß das proximale Elektrodenpaar zwischen der Zirkumferenz des rechten Herzohres und der Mündung der oberen Hohlvene lag (Abb. 10). Ein zweiter bipolarer 4 F-Katheter (Cordis; Elektrodenabstand 0,5 cm)



Abb.10: Lage der Elektrodenkatheter im Herzen. Der vierpolige Katheter für Stimulation (distales Elektrodenpaar) und Ableitung) proximales Elektrodenpaar) liegt im rechten Herzohr. Die Lage dieses Katheters bei seitlicher Durchleuchtung ist schematisch rechts oben dargestellt. Ein zweiter bipolarer Katheter liegt im Bereich der Trikuspidalöffnung zur Ableitung der Potentiale des His'schen Bündels.

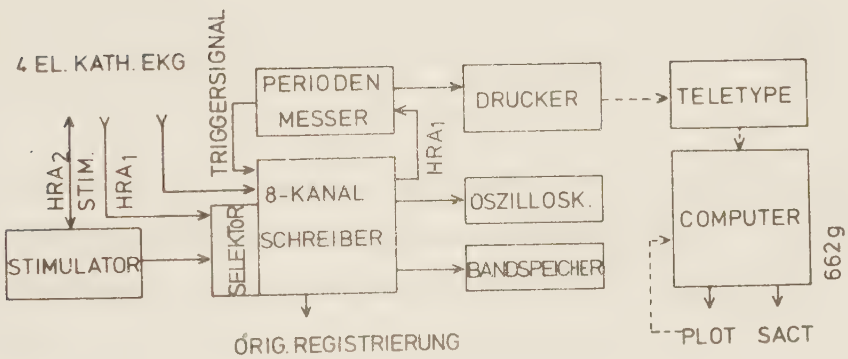


Abb.11: Schematischer Aufbau der Registriereinheit.
Die über einen vierpoligen, im rechten Herzohr liegenden Katheter aufgenommenen Signale werden einerseits zur direkten Registrierung über eine zwischengeschaltete "switch-box"(Selektor) dem EKG-Registrierer zugeführt (Signal HRA_1), andererseits über das zwischengeschaltete Stimulationsgerät (Stimulator) weitergeleitet(HRA_2).Über diese Elektroden (HRA_2) erfolgt auch die Stimulation. Das Signal HRA_1 dient als Eingangssignal für den Periodenmesser ;die gemessenen Intervalle werden auf dem Drucker ausgeschrieben und anschließend nach Kontrolle der Richtigkeit der Triggerung(Triggersignal) über Lochstreifen (Teletype) in einem Rechner (Computer) weiterverarbeitet. Dieser führt die zur Berechnung der sinu-atrialen Leitungszeit notwendigen Operationen durch und stellt die Werte als "Plot" auf einem Speichersichtgerät dar.-Die auf dem EKG-Schreiber registrierten Signale werden gleichzeitig auf einem Bandspeicher aufgenommen und können auf einem Oszilloskop sichtbar gemacht werden.

wurde nach Punktion der gleichen Vene in die Trikuspidalöffnung zur Ableitung der His'schen Bündel Potentiale und der Potentiale des basalen septalen rechten Vorhofes vorgeschoben. Die Ableitung der Potentiale erfolgte über Trennverstärker und eine dazwischen geschaltete "Switch-Box" (Siemens-Elema), die eine freie Anwahl der einzelnen Elektroden erlaubte (Abb. 11). Die Signale wurden auf einem modifizierten Düsen-Direktschreiber (Siemens Cardirex 62 , in früheren Untersuchungen Siemens Cardirex 6 T) registriert. Der Schreiber war entsprechend dem zu registrierenden Signal mit speziellen Eingangsverstärkern sowie zwei zusätzlichen Kanälen (insgesamt 8 Kanäle) ausgestattet. Die Registriergeschwindigkeit lag je nach Problemstellung zwischen 25 bis 250 mm/sec. Zur Kontrolle des Vorschubes wurde ein quarzgesteuertes Zeitsignal mitregistriert. Abb. 12 zeigt ein Registrierbeispiel.

Das rechtsatriale bipolar abgeleitete Signal (HRA) wurde einem (in Zusammenarbeit mit H.MESCHER, IFD, Mülheim) entwickelten Periodenmesser zugeführt, der in der Lage war, jedes Intervall mit einer Genauigkeit von ± 1 ms anzuzeigen . Die Richtigkeit der Messung konnte durch ein rechteckiges Trigger-Signal kontrolliert werden, das zusammen mit der Zeitmarkierung auf einem Kanal registriert wurde (Abb. 11). Die gemessenen Intervalle wurden dann auf einem Drucker (Kienzle) "on line" ausgeschrieben.

Zur Stimulation wurde anfangs ein modifiziertes Gerät der Firma Medtronic (5837) benutzt. Seit Mitte 1976 stand ein neu entwickeltes Stimulationsgerät der gleichen Firma (Conduction System Analyser, 5925) zur Verfügung. Dieses letztere Gerät ist in der Lage, über die Stimulationselektroden während der Stimulationspausen das lokale Potential abzuleiten. Während der Stimulation

wird dagegen der Ausgang zum Schreiber vorübergehend unterbrochen (Abb. 12). Die Stimulationen erfolgen mit doppelter Reizschwellenstromstärke mit Impulsen von 1 ms Dauer entweder als hochfrequente Stimulation oder aber als programmierte Einzelstimulation während spontanem Rhythmus (gekoppelte Stimulation) oder bei konstantem stimuliertem Grundrhythmus (gepaarte Stimulation).

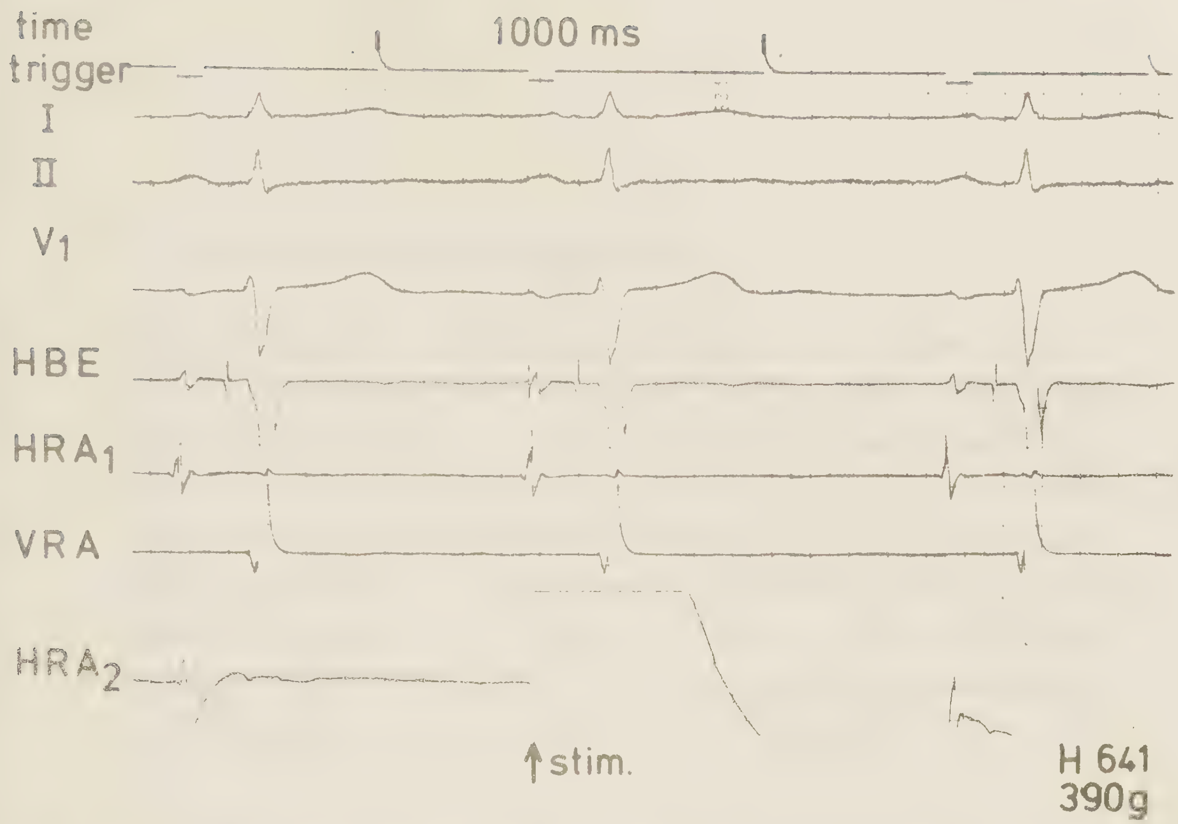


Abb.12: Original-Registrierung, von oben nach unten: Zeittakt (quarzgesteuert) mit positiven Ausschlägen in Verbindung mit Triggersignal von Periodenmesser (negative Rechteckimpulse) zur Vermessung der atrialen Signale in HRA_1; Ableitung I,II und V_1, His-Bündel-Elektrogramm;Ableitung von den proximalen Elektroden des vierpoligen Katheters im rechten Herzohr (Abb.10)(HRA_1);Signal von einem zusätzliche zweipoligen Katheter im Bereich der Spitze des rechten Ventrikels (VRA) sowie Elektrogramm von den proximalen Elektroden des vierpoligen Vorhofkatheters (HRA_2). Während Stimulation (stim.) wird die Registrierung von HRA_2 vorübergehend unterbrochen.

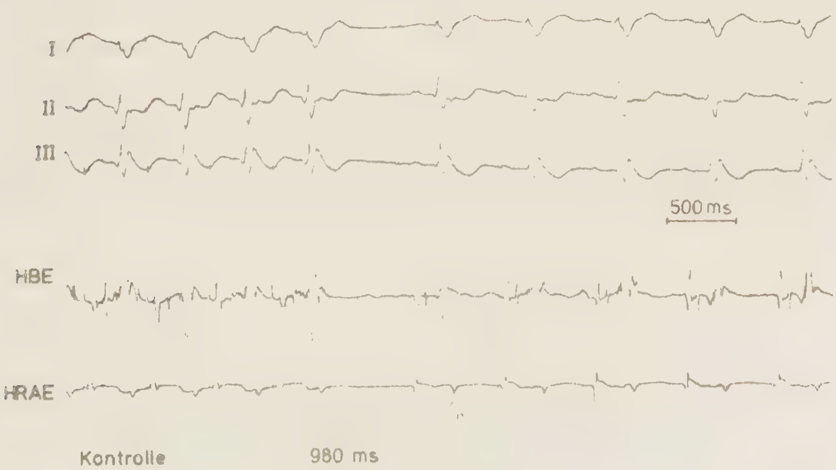


Abb.13: Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit nach Abschalten einer hochfrequenten Vorhofstimulation von 30 Sekunden Dauer.Die Pause nach Beendigung der künstlichen Tachykardie bis zum Auftreten der ersten Sinusknotenaktion beträgt 1280 ms. Danach tritt ein regelmäßiger Sinusrhythmus auf.

Probleme bei der Ermittlung der SRT können dann auftreten, wenn nach Abschalten der Vorhofstimulation ein Ersatzschlag aus dem Bereich des His'schen Bündels auftritt (Abb. 14). In diesen Fällen ist die gleichzeitige Ableitung eines hohen und basalen Vorhof-Elektrogramms von Bedeutung, die eine einwandfreie Unterscheidung zwischen retrograder und antegrader Vorhofaktivierung ermöglicht, was jedoch noch nicht die Entstehung der Erregung im Sinusknoten selbst beweist. Im Falle eines Ersatzschlages mit retrograder Vorhoferregung ist die SRT gleich diesem Intervall oder sogar länger. Man kann dann folglich nur eine minimale SRT angeben. Die Länge derartiger durch Ersatzschläge aus dem Bereich des His'schen Bündels oder der Vorhöfe beendeten Pausen wurde getrennt erfaßt. Das jeweils längste bis zum Auftreten des Ersatzrhythmus gefundene Intervall wurde als Erholungszeit des Ersatzrhythmus bezeichnet.

Gelegentlich können auch die erste und/oder folgende Pausen nach Stimulationsende kürzer als die spontane Periodendauer sein. Dies kann Folge eines Eintrittsblockes während der Stimulation oder eines Sinusknoten-reentry sein (TICZON u. Mitarb. 1975) (Abb. 17).

Ein anderer, bisher nur wenig beachteter Parameter der Sinusknotenfunktion ist die Gesamterholungszeit des Sinusknotens (DELIUS u. Mitarb. 1975). Hierunter kann diejenige Zeit verstanden werden, die vergeht, bis der Sinusknoten wieder seine Ausgangsfrequenz erreicht hat. Da jedoch eine exakte Angabe wegen Schwankungen der spontanen Periodendauer nicht immer möglich ist, wurde in den vorliegenden Untersuchungen ein anderer Parameter als Maß für die Gesamterholungszeit des Sinusknotens gebildet. Dieser Parameter wurde als TOTAL-SRT bezeichnet. Er stellt ein relatives Maß für die Länge der ersten 5 Zyklen im Verhältnis zur spontanen Periodendauer dar. Im einzelnen wurde zunächst die jeweils längste

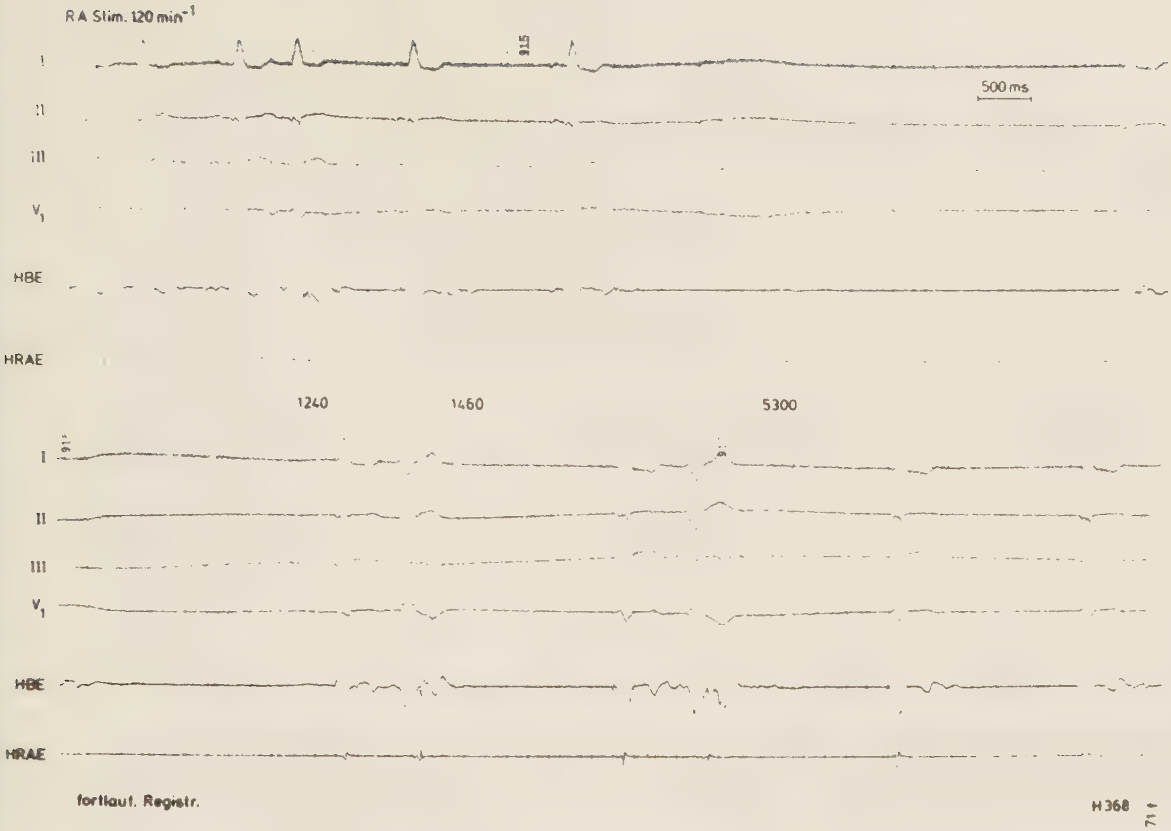


Abb.14: Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit.Nach Abschalten einer kontinuierlichen Vorhofstimulation von 120/min treten zwei Pausen von 1240 ms und 1460 ms,denen eine lange Asystolie von 5300 ms (sekundäre Pause) folgt. Danach unregelmäßig einfallende Ersatzschläge, überwiegend aus dem Bereich des His'schen Bündels.

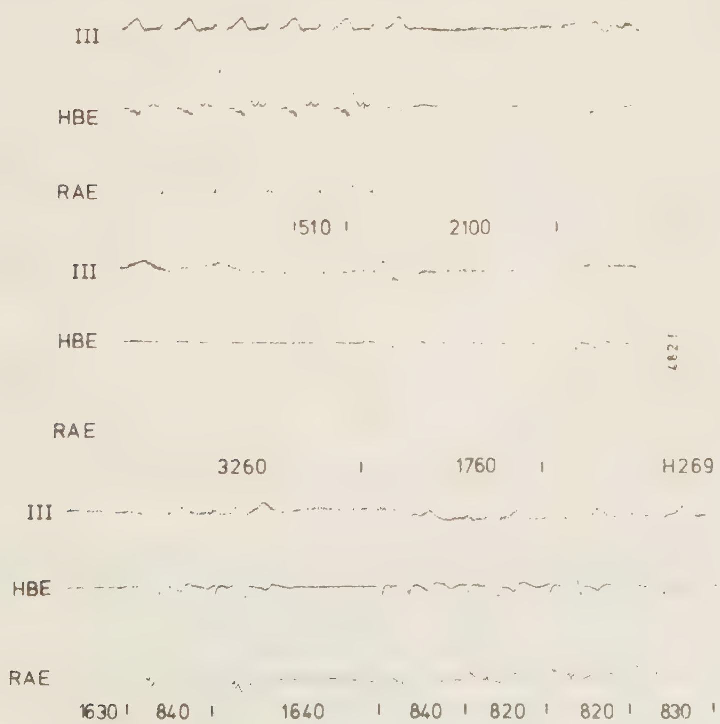


Abb.15: Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit. Nach Abschalten der kontinuierlichen Vorhofstimulation folgen unterschiedlich lange Pausen, die teilweise dem Doppelten der spontanen Periodendauer entsprechen (Sinusknoten-

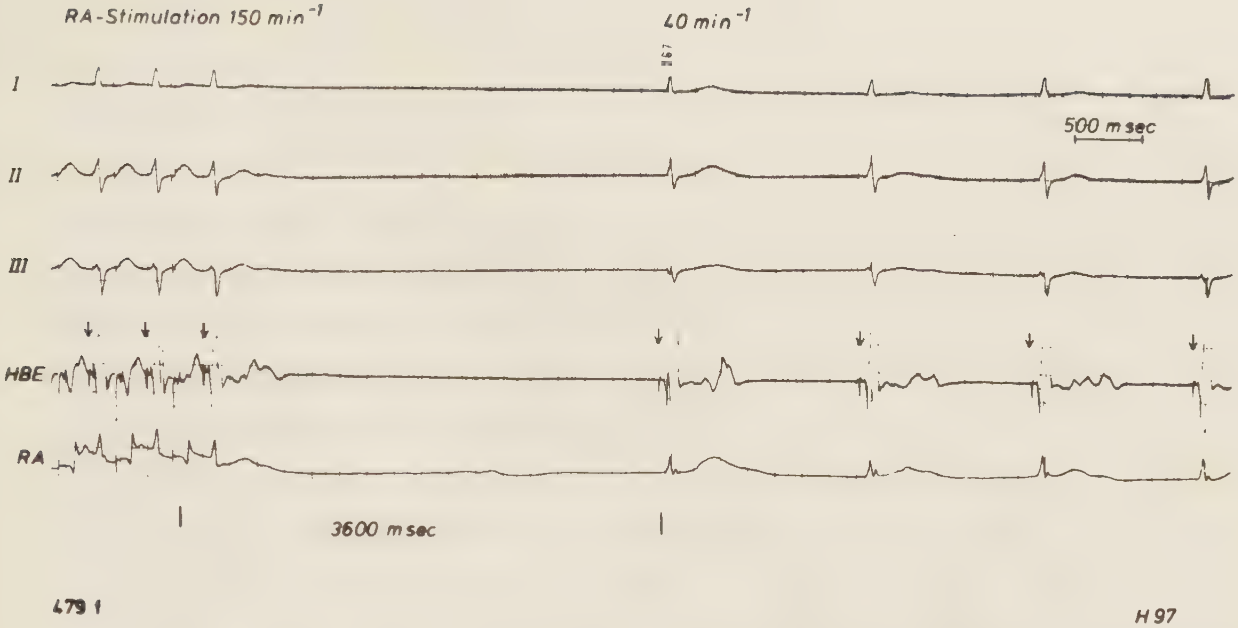


Abb.16: Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit. Nach Abschalten einer hochfrequenten Vorhofstimulation (150/min) folgt eine Pause von 3600 ms, die von einem His'Bündel-Ersatzrhythmus mit einer Frequenz von 40/min beendet wird.



Abb.17: Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit. Nach Beendigung der kontinuierlichen Vorhofstimulation folgen zunächst mehrere kurze Zyklen mit einer Periodendauer zwischen 500 bis 680 ms, Die Erregungsausbreitung d ser Schläge innerhalb des rechten Vorhofes erfolgt von kranial nach basal. Erst nach einigen Zyklen tritt ein langsamerer Rhythmus auf, der von einer Pause von 1030 ms Dauer eingeleitet wird. Bei den kurzen Zyklen könnte es sich um einen Sinusknoten-Reentry handeln, der erst nach Beendigung der Vorhofstimulation manifest wird.

erste bis fünfte Pause nach Been digung der Stimulation unabhängig von der Stimulationsfrequenz ermittelt; anschließend wurde aus diesen 5 Wertender Mittelwert errechnet und durch die spontane Periodendauer geteilt. Die Länge der TOTAL-SRT wird bestimmt durch ein allmähliches Ingangkommen der Sinusknotenautomatie ("warming up") oder durch plötzliche Verlängerungen einzelner Zyklen, die ein mehrfaches der vorangehenden Zyklen ausmachen können (sog. sekundäre Pausen) (BENDITT u. Mitarb. 1976, DELIUS u. Mitarb. 1975, STRAUSS u. Mitarb. 1976, SCHWARZ u. Mitarb. 1975). Entsprechende Beispiele sind in den Abb.14 und 15 wiedergegeben.

Da die SRT wesentlich von der Herzfrequenz abhängig ist (Abb. 27), wurden Frequenzkorrekturen vorgeschlagen (FERRER 1973, NARULA u. Mitarb. 1972). Dies geschieht entweder durch Abzug der spontanen Periodendauer vor Stimulation (sog. korrigierte SRT = CSRT; NARULA u. Mitarb. 1972) oder die SRT wird in Prozent der spontanen Periodendauer angegeben (FERRER 1973).

Bei allen Patienten wurde die mittlere spontane Periodendauer vor Beginn der hochfrequenten Stimulation während der letzten 10 Zyklen, die längste SRT (SRT_{max}) und die längste CSRT ($CSRT_{max}$) bestimmt.

3.2.3 Befunde zu methodischen Problemen

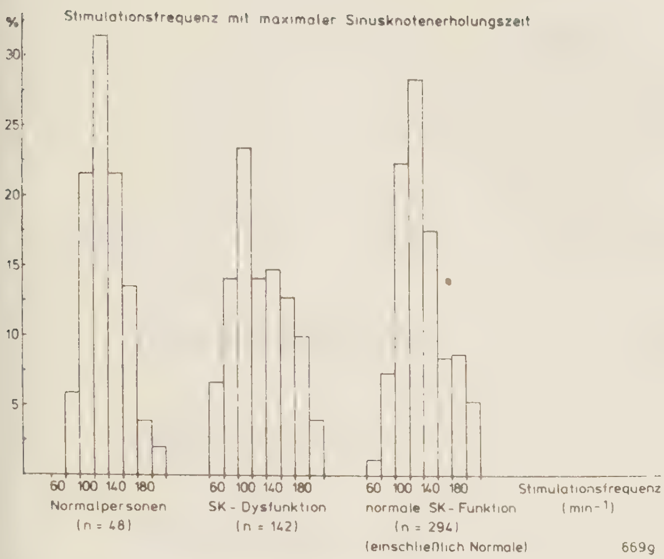
Stimulationsfrequenz: Eine Reihe von Autoren führt die Bestimmung der SRT lediglich auf zwei Frequenzstufen durch (NARULA u. Mitarb. 1972, SCHEINMAN u. Mitarb. 1976). Die eigenen früheren Erfahrungen ergaben jedoch bald, daß die längste SRT bei ganz unterschiedlichen, zum Teil höheren oder niedrigeren Frequenzstufen auftrat. Aus diesem Grunde wurde das Verhalten der Länge der ersten Pause systema-

tisch bei verschiedenen Frequenzen zwischen solchen knapp oberhalb der spontanen Perioden dauer und 160 bis maximal 200/min ermittelt.

Bei einem Drittel der Patienten mit normaler SK-Funktion (NORMALPERSONEN) wurde die längste SRT bei einer Stimulationsfrequenz von 120/min beobachtet (Abb. 18). Bei weiteren 43 % ergab eine Stimulationsfrequenz von 100 oder 140/min die längste Pause. Nur in wenigen Fällen wurde sie bei höheren oder niedrigeren Frequenzen beobachtet. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung fand sich auch beim Gesamtkollektiv der Patienten ohne Hinweise für SK-Dysfunktion (Abb. 18). Dennoch fiel hier auf, daß die längste Pause bei den höheren Stimulationsfrequenzen wesentlich häufiger auftrat als bei den NORMALPERSONEN. Dagegen wurde die SRT_{max} bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION im Bereich von 80 bis 180/min relativ gleichmäßig verteilt gefunden mit einem Maximum bei 100/min. In Einzelfällen wurde die SRT_{max} jedoch bei der niedrigsten oder höchsten Stimulationsstufe erreicht.

Die auf den einzelne n Frequenzstufen ermittelte SRT zeigte eine abfallende Tendenz sowohl bei NORMALPERSONEN oder allen Patienten mit klinisch nicht gestörter SK-Funktion als auch bei denen mit SK-DYSFUNKTION (Abb. 19). Die Streuung der Werte war jedoch bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION wesentlich größer.

Reproduzierbarkeit: Bei 14 Patienten wurde die Reproduzierbarkeit der SRT_{max} geprüft, indem die Stimulation mit steigenden Frequenzen im Anschluß an die erste Stimulationsserie wiederholt wurde. Bis auf einige Abweichungen fand sich eine gute Übereinstimmung der bei den beiden Messungen gefundenen Werte. Lediglich bei zwei Patienten waren die Pausen bei der zweiten Messung wesentlich länger als bei der ersten (Abb. 20). Die Werte der zweiten Messung



.b.18: Prozentuale Häufigkeit,mit der die maximale Sinusknotenerholungszeit auf den einzelnen Stimulationsstufen ermittelt wurde.Gegenübergestellt wurden die Befunde bei Normalpersonen,Pat ienten mit Sinusknotendysfunktion und allen Patienten ohne Anhalt für Sinusknotendysfunktion.

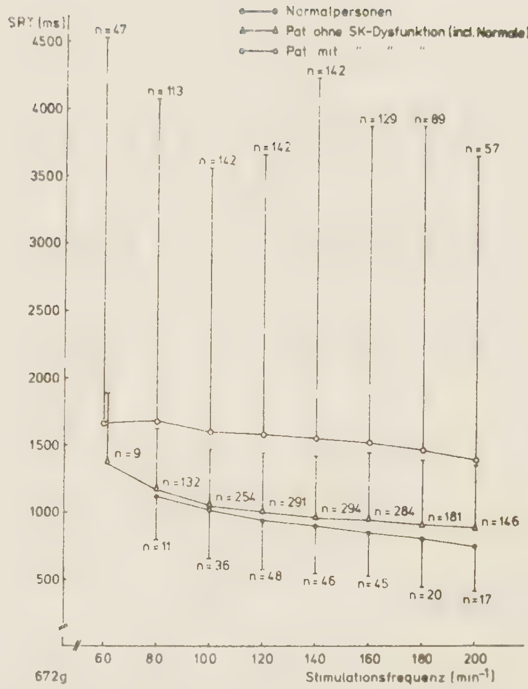


Abb.19: Länge der ersten Pause nach Vorhofstimulation($\overline{x} \pm s_{\overline{x}}$) in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz bei drei Patientengruppen.

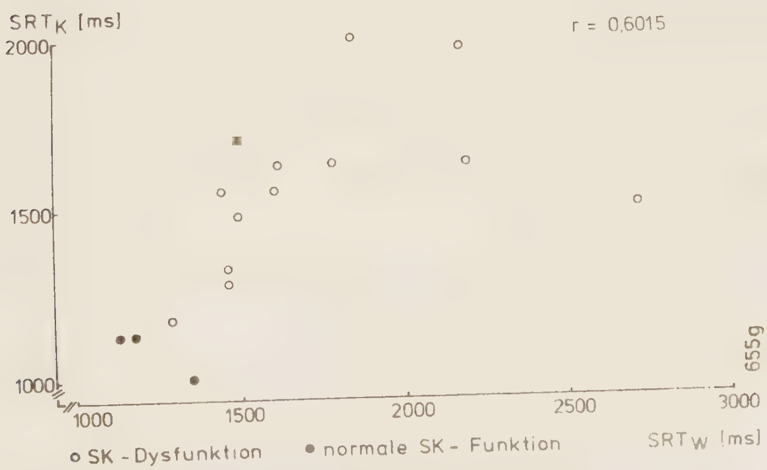


Abb.20: Untersuchung zur Reproduzierbarkeit der Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit bei 16 Patienten.In der Mehrzahl der Fälle fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen der ersten (SRT_K) und der zweiten (SRT_W) Bestimmung. In einzelnen Fällen waren die Werte jedoch bei Wiederholung der Messung deutlich länger.

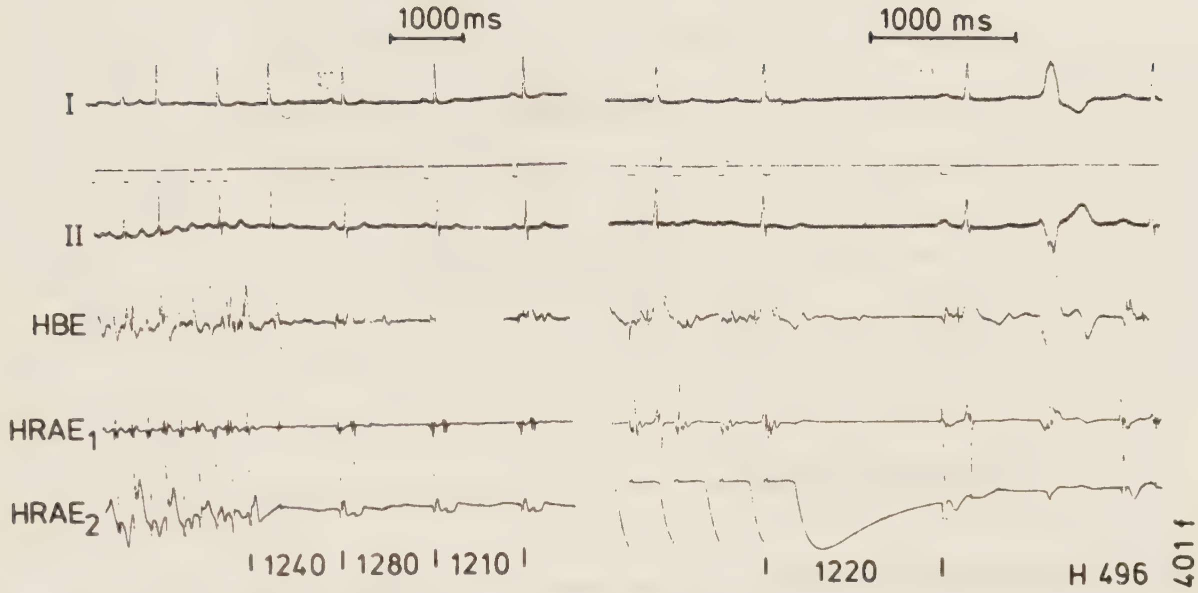


Abb.21: Vergleich der Sinusknotenerholungszeit nach spontan sistierendem Vorhofflimmern (links) und nach hochfrequenter Vorhofstimulation. Die Länge der ersten Pause nach Beendigung des Vorhofflimmerns und der künstlichen Tachykardie stimmt überein. Bezeichnung der Ableitungen: s. Abb12.

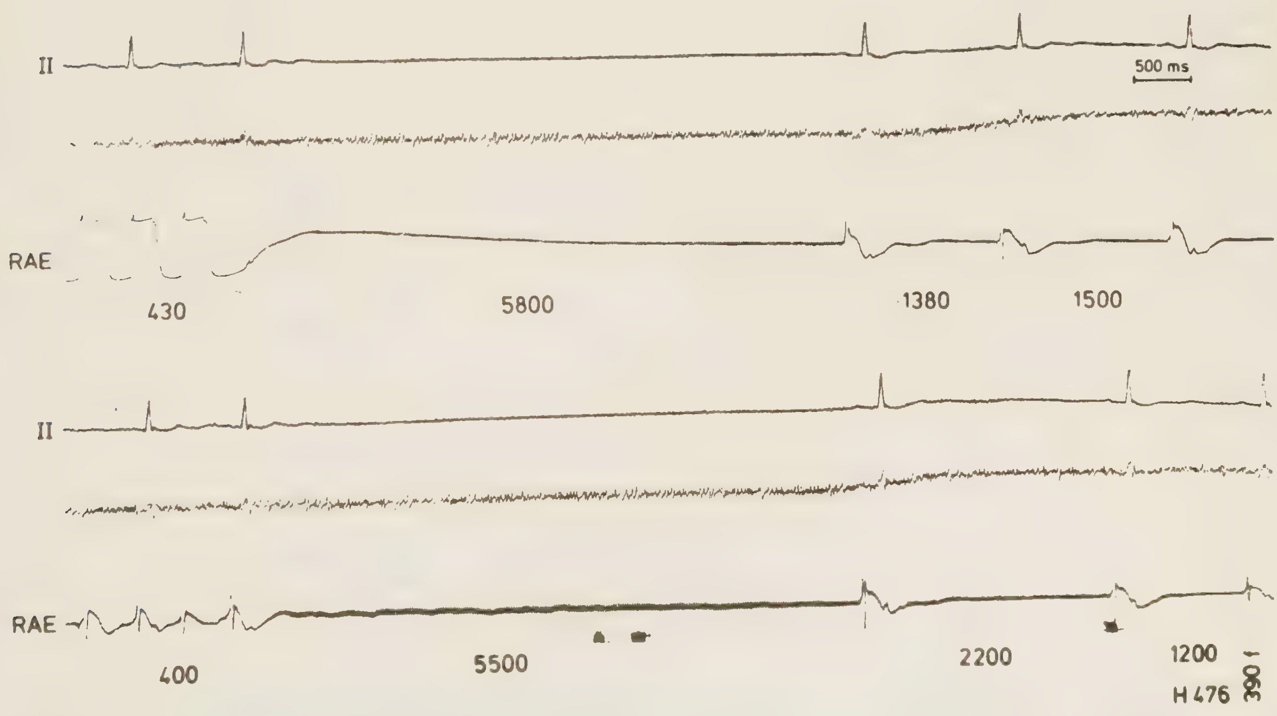


Abb.22a: Vergleich der Sinusknotenerholungszeit nach hochfrequenter Vorhofstimulation (140/min) und nach einer spontan sistierenden atrialen Tachykardie (150/min). RAE=rechts-atriales Elektrogramm.

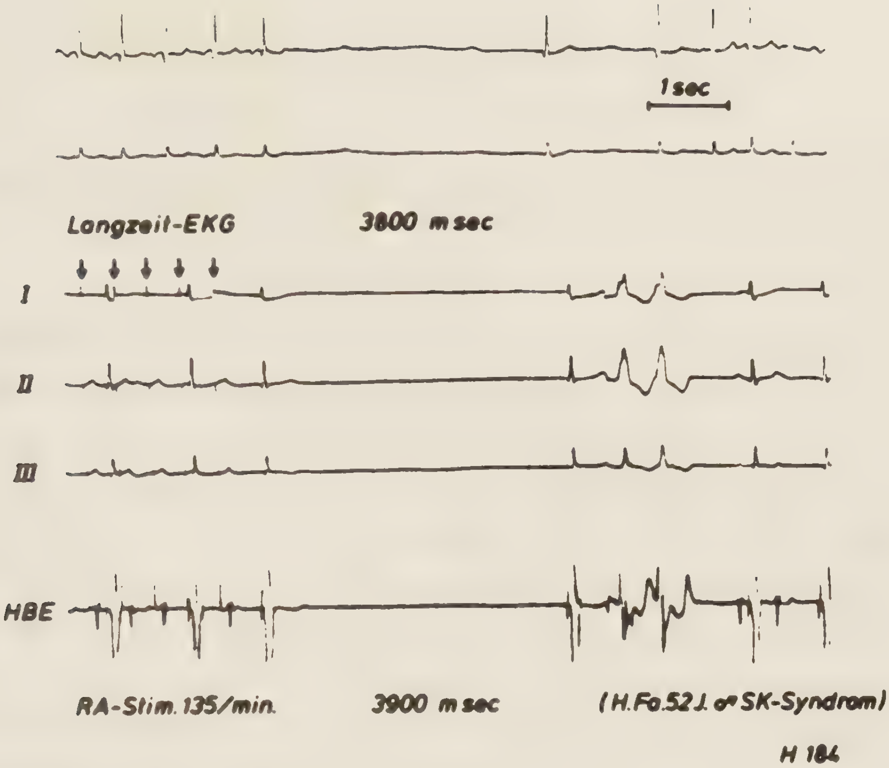


Abb.22b: Vergleich der spontanen Sinusknotenerholungszeit (oben) nach Sistieren von Vorhofflimmern und der Sinusknotenerholungszeit nach hochfrequenter Vorhofstimulation (unten).

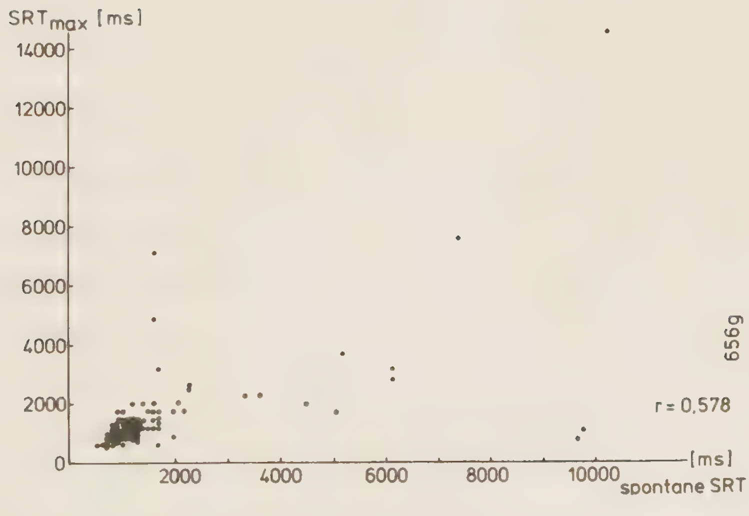


Abb.23: Korrelation zwischen maximaler Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}) und Sinusknotenerholungszeit nach spontan sistierenden Vorhoftachykardien oder von Vorhofflimmern bei 88 Patienten. Bei den kürzeren Werten gute Übereinstimmung; dagegen bei verlängerter SRT deutlich längere Werte der spontanen SRT.

waren durchschnittlich um 8 ± 21,1 % länger als bei der ersten Messung.

Bei 10 Patienten wurde die Untersuchung aus verschiedenen klinischen Gründen innerhalb von 7,5 ± 6,8 Monaten wiederholt (Tab. 6). Hierbei fand sich bei Vergleich der Mittelwerte eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. Bei der ersten Untersuchung betrug die SRT_{max} 1113 ± 218,7 ms, bei der zweiten 1135 ± 252,9 ms. Wegen deutlicher Streuung der Einzelwerte war der Korrelationskoeffizient jedoch gering. Klinisch bedeutsame Unterschiede fanden sich nicht. Die SRT_{max} war jedoch in keinem Fall pathologisch verlängert, so daß keine Aussage über das langfristige Verhalten bei Patienten mit Sinusknotenfunktionsstörungen gemacht werden kann.

<u>Korrelationen zwischen SRT nach hochfrequenter Stimulation und nach spontanen Tachykardien:</u>

Bei 88 Patienten konnten Episoden von Vorhof-Flimmern oder -Flattern sowie von supraventrikulären Tachykardien, die entweder bei der elektrophysiologischen Untersuchung oder im Langzeit-EKG erfaßt wurden, mit der SRT_{max} nach hochfrequenter Vorhofstimulation verglichen werden. Abb. 21 und 22 zeigen einige Beispiele, die eine gute Korrelation erkennen lassen. Auch bei Vergleich aller Patienten konnte in der Mehrzahl der Fälle eine enge Korrelation zwischen der spontanen Sinusknotenerholungszeit und derjenigen nach hochfrequenter Vorhofstimulation gefunden werden (Abb. 23). Dies trifft vor allem für normale oder nur gering verlängerte Werte zu. Bei deutlich verlängerten Werten fanden sich dagegen oft erhebliche Abweichungen der beiden Variablen. Dies erklärt auch den insgesamt relativ niedrigen Korrelationskoeffizient von r = 0,578. Bei den meisten dieser Fälle war die spontane SRT länger als die durch Vorhofstimulation bestimmte SRT_{max}.

6: Reproduzierbarkeit bei der Bestimmung einzelner Parameter der Sinusknotenfunktion

tand der ersuchungen nate)	SRT_K	SRT_W	$CSRT_K$	$CSRT_W$	TOTAL-SRT_K	TOTAL-SRT_W	$SACT_K$	$SACT_W$	$A1A1_K$	$A1A1_W$
	940	1220	210	470	1.2438	1.4720	80	97	757	842
	780	1170	209	430	-	1.3135	111	116	651	734
	1420	1040	500	290	1.2783	1.067	98	121	933	757
	920	950	320	250	1.2433	1.2086	-	-	-	-
	1380	940	430	210	-	-	-	-	-	-
	1140	1350	290	290	-	-	101	118	842	1039
	1249	1100	370	275	1.187	1.1055	94	95	902	804
	1300	1680	430	830	-	-	169	134	864	949
	1060	1142	360	405	1.2571	-	-	-	-	-
	940	759	400	108	1.2593	1.0267	93	88	538	598
± 6,8 ate	1112,9 ± 218,7	1135,1 ± 252,9	343,2 ±97,1	343,5 ±223,2	1.2448 ± 0,031	1.19888 ±0,1695	106,6 ±29,1	109,9 ±16,7	783,9 ±144,2	817,6 ±144,9
	r = 0,19		r = 0,10		r = 0,09		r = 0,76		r = 0,162	

K
T_K
AL-SRT_K
T_K
1_K
} 1. Messung

SRT_W
$CSRT_W$
TOTAL-SRT_W
$SACT_W$
$A1A1_W$
} Wiederholungs-Messung

Einfluß des Stimulationsortes

Bei 12 Patienten wurde die Bestimmung der SRT sowohl vom hohen rechten Vorhof (HRA) als auch vom Coronarsinus (CS) oder vom linken Vorhof (LA) durchgeführt (Abb. 24).

Die SRT_{max} (bzw. $CSRT_{max}$) betrug bei Stimulation im RA 1237,3 ± 448,0 ms, (392,0 ± 267,4 ms), bei Stimulation im CS oder im LA 1390,8 ± 435,3 ms (543,8 ± 322,9 ms). Die Unterschiede waren mit einem $P < 0,05$ signifikant. Dagegen wies die spontane Periodendauer keine signifikanten Änderungen auf (Abb. 24).

Altersabhängigkeit:

Bei den NORMALPERSONEN und der Gesamtheit aller Patienten ohne SK-DYSFUNKTION fand sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit der SRT_{max} vom Alter der Untersuchten (Abb. 25). Allenfalls lagen die Werte bei den unter 20 Jahre alten Personen niedriger als bei den älteren. Die geringe Steigung der Regressionsgeraden ist bei Berücksichtigung des niedrigen Korrelationskoeffizienten als zufallsbedingt anzusehen. Identische Befunde wurden auch bei Berücksichtigung der $CSRT_{max}$ erhoben (Abb. 26).

Abhängigkeit von der spontanen Periodendauer:

Mit zunehmender Länge der spontanen Periodendauer findet sich eine lineare Zunahme der SRT_{max} (Abb. 27) mit einem hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,871$). Nach Frequenzkorrektur der SRT_{max} durch Abzug der spontanen Periodendauer ($CSRT_{max}$) ist diese Abhängigkeit nicht mehr nachweisbar (Abb. 28).

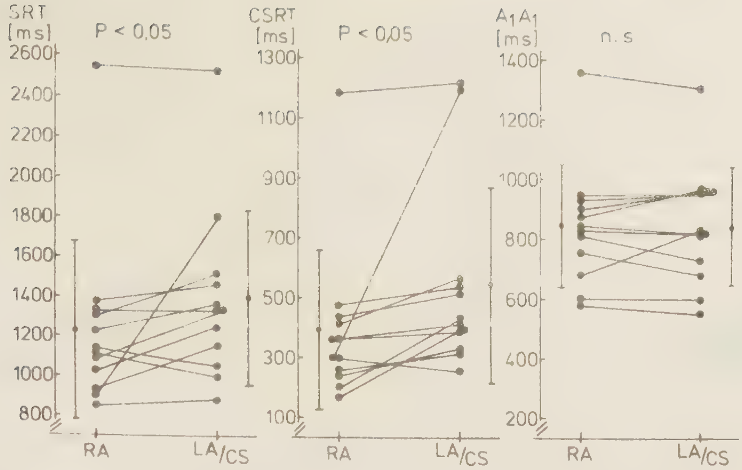


Abb.24: Einfluß des Stimulationsortes auf die Länge der Sinusknotenerholungszeit(SRT), der frequenzkorrigierten SRT (CSRT) und zum Vergleich die spontane Periodendauer (A_1A_1). Verglichen wurden als Stimulationsorte der hohe rechte Vorhof (RA) mit linkem Vorhof (LA) oder Coronarsinus (CS).

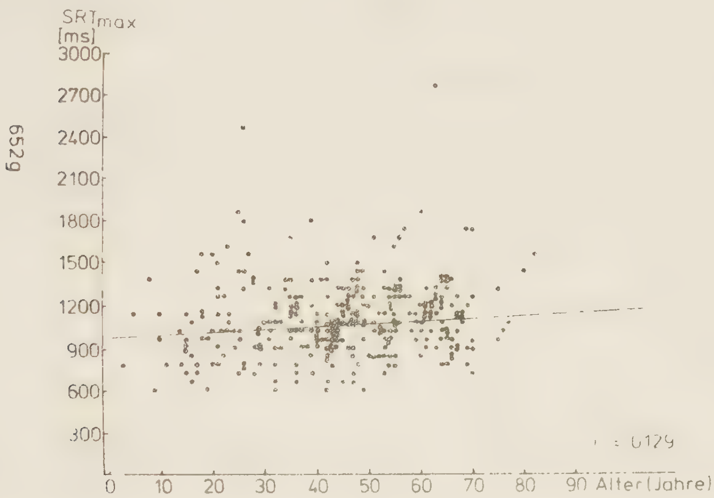


Abb.25: Abhängigkeit der maximalen Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}) vom Alter bei 306 Patienten ohne Anhalt für Sinusknotendysfunktion.
Regressionsgleichung: SRT_{max}=2,153(Alter) +1032
Korrelationskoeffizient r=0,129.

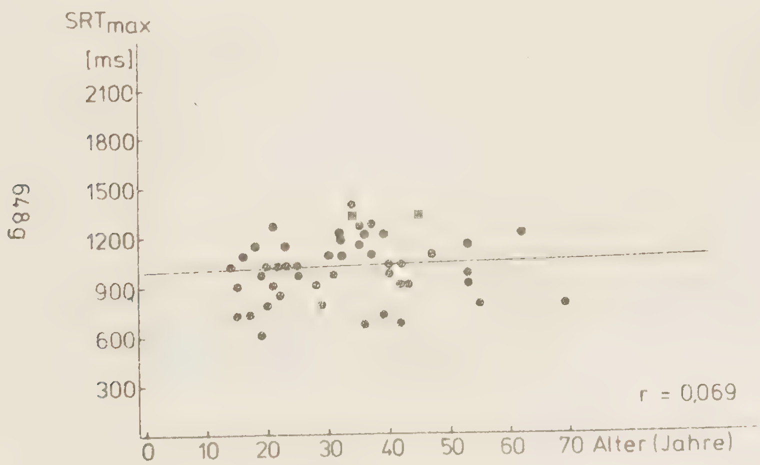


Abb.26: Abhängigkeit der maximalen Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}) vom Alter bei 49 Normalpersonen.
Regressionsgleichung: SRT_{max}=;,002 (Alter) +993,1
Korrelationskoeffizient: r=0,069.

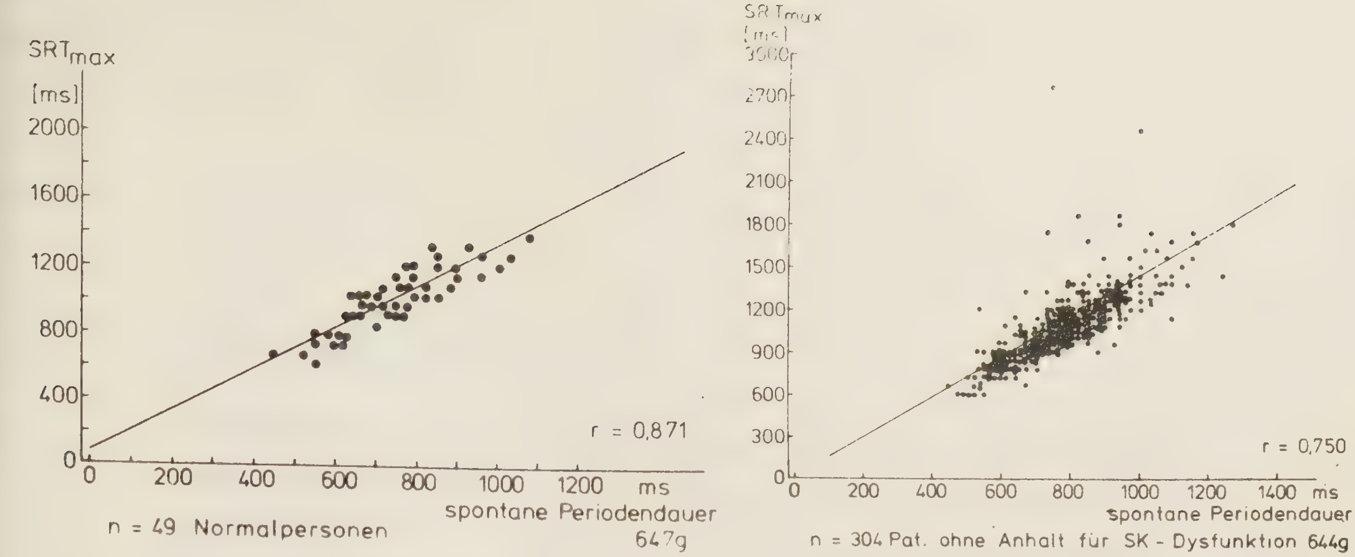


Abb.27 a: Abhängigkeit der maximalen Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}) von der spontanen Periodendauer bei 49 Normalpersonen.
Regressionsgleichung: SRT_{max}=1,197(Period) +123,4
Korrelatonskoeffizient r=0,871.

Abb.27 b: ... bei 304 Patienten ohne Anhalt für Sinusknotendysfunktion.
Regressionsgleichung: SRT_{max}=1,365(Period)+ 49,5
Korrelationskoeffizient r=0,750.

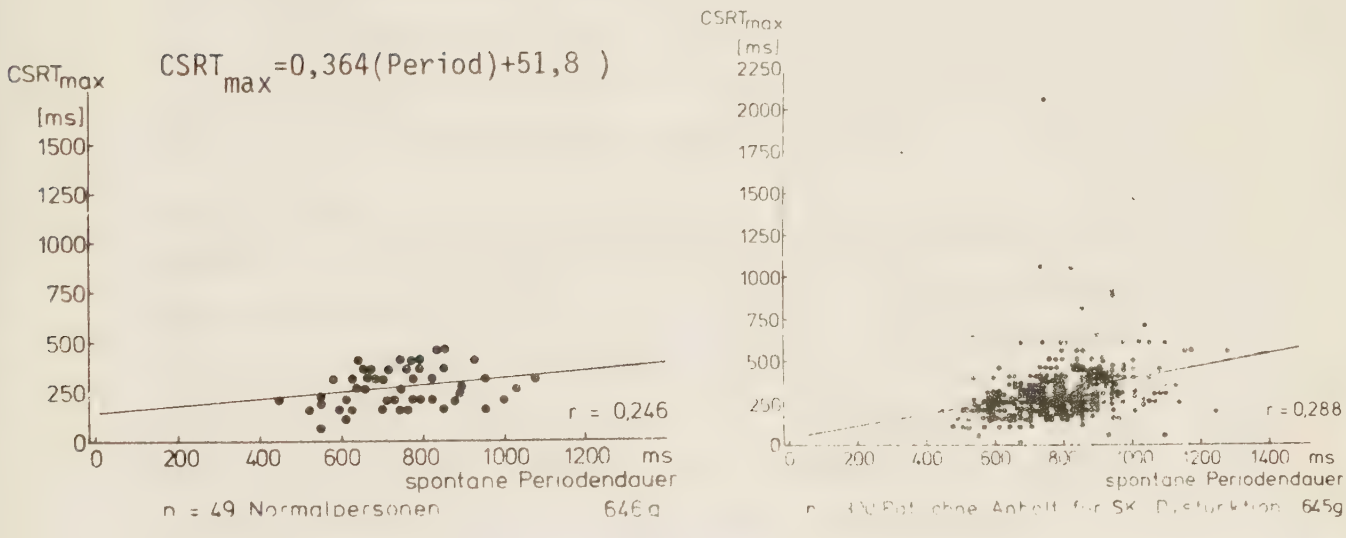


Abb.28: Abhängigkeit der frequenzkorrigierten Sinusknotenerholungszeit ($CSRT_{max}$) von der spontanen Periodendauer
Regressionsgleichung : $CSRT_{max}$= 0,17(Period)+149,3
Korrelationskoeffizient r=0,288.

3.2.4 Diskussion

Die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit nach hochfrequenter Vorhofstimulation stellt einen Test zur Prüfung des Automatieverhaltens des Sinusknotens dar. Die Länge der Pause nach Abschalten der Stimulation wird von verschiedenen Faktoren bestimmt, die einerseits mit der Art der Stimulation, andererseits mit dem Funktionszustand des Sinusknotens zusammenhängen.

Die Länge der Sinusknotenerholungszeit ist sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen in bestimmten Grenzen von der Stimulationsdauer abhängig (BIGGER u. STRAUSS 1973, CHADDA u. Mitarb. 1975, LANGE 1965, LU u. Mitarb. 1965, TICZON u. Mitarb. 1975). Klinisch hat die Stimulationsdauer jedoch keinen bedeutsamen Einfluß auf die Länge der Sinusknotenerholungszeit (DELIUS u. Mitarb. 1975, MANDEL u. Mitarb. 1972, MOSS u. DAVIES 1974). Im allgemeinen reicht eine Stimulationsdauer von 30 Sekunden aus, um eine ausreichende Sinusknotendepression zu erreichen. Dies wurde in den vorliegenden Untersuchungen konstant eingehalten.

Mit steigender Stimulationsfrequenz nimmt die Länge der Sinusknotenerholungszeit ab (Abb. 19). Dies kann als Folge einer retrograden Blockierung der Erregung auf dem Weg in den Sinusknoten interpretiert werden, wie experimentell gezeigt werden konnte (BONKE u. Mitarb. 1971, BROOKS u. LU 1972, GOLDREYER u. DAMATO 1971, LEE u. Mitarb. 1975). Von einer bestimmten Stimulationsfrequenz an wird nicht mehr jeder Impuls retrograd zum Sinusknoten geleitet, so daß das Ausmaß der Sinusknotendepression abnimmt. Auch die Befunde nach Gabe von Atropin weisen auf die Bedeutung der retrograden Leitung zwischen Vorhof und Sinusknoten hin. Atropin verbessert die sinu-atriale Leitung (BREITHARDT u. Mitarb. 1976, BISSETT u. Mitarb. 1976). Es kann somit eine unter Kontrollbedingungen bestehende retrograde Blockierung der

Leitung zum Sinusknoten aufheben und zu einer vermehrten Depression führen. Entsprechend wird die maximale SRT nach Gabe von Atropin oft bei höheren Stimulationsfrequenzen gefunden (BREITHARDT u. SEIPEL 1976, DELIUS u. Mitarb. 1975, STEINBECK u. LÜDERITZ 1975). In einzelnen Fällen wurde nach Gabe von Atropin eine paradoxe Verlängerung der SRT beschrieben (BASHOUR u. Mitarb. 1973, BREITHARDT u. Mitarb. 1977, DELIUS u. Mitarb. 1975, REIFFEL u. Mitarb. 1975). Dies ist im Sinne einer Demaskierung einer latenten Störung der Sinusknotenautomatie zu deuten, wobei erst durch Verbesserung der retrograden Leitung eine ausreichende Depression des Sinusknotens möglich wird.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Befunden stehen die Untersuchungen von CHADDA u. Mitarb. (1975), die bei narkotisierten Hunden erst auf der höchsten Frequenzstufe eine maximale Sinusknotendepression fanden. Möglicherweise wird unter den gewählten Versuchsbedingungen die retrograde sinu-atriale Leitung soweit verbessert, daß auch bei höheren Stimulationsfrequenzen noch eine 1 : 1 Überleitung möglich ist.

Eine andere Erklärung für die Abnahme der Sinusknotenerholungszeit bei höheren Stimulationsfrequenzen stellt eine vermehrte reaktive sympathische Innervation infolge des Blutdruckabfalls während der Stimulation dar (MANDEL u. Mitarb. 1971).

Gegensinnig wirken dagegen atriale vagale Rezeptoren, die bisher wenig beachtet worden sind (RECORDATI u. Mitarb. 1976). Im Tierexperiment ließ sich zeigen, daß bei hochfrequenter Stimulation des rechten Vorhofes dann eine Aktivierung dieser vagalen Rezeptoren auftritt, wenn die Vorhöfe sich gegen die geschlossenen Atrio-Ventrikularklappen kontrahieren. Durch diese vagale Aktivierung könnte bei bestimmten Stimulationsfrequenzen eine zusätzliche vagal vermittelte Sinusknotendepression auftreten.

Die Länge der Sinusknotenerholungszeit korreliert eng mit der spontanen Periodendauer. Je länger diese ist, desto längere Zeit vergeht, bis der Sinusknoten nach Beendigung einer hochfrequenten Stimulation wieder seine Tätigkeit aufnimmt. Diese positive Korrelation (Abb. 27), die auch von anderen Autoren, u.a. von NARULA u. Mitarb. (1972) und von ROSTOCK u. v.KNORRE (1977) gefunden wurde, ist der Grund, daß zur besseren Vergleichbarkeit eine Frequenzkorrektur durch Abzug der spontanen Periodendauer (NARULA u. Mitarb. 1972) oder durch Angabe eines relativen Wertes (FERRER 1973) durchgeführt wird.

Das Verhalten der auf die erste Pause nach Beendigung der Stimulation folgenden Zyklen wurde bisher weniger beachtet als die eigentliche Sinusknotenerholungszeit. Eine abnorm lange sekundäre Pause kann jedoch klinisch von gleicher Bedeutung sein wie eine gleichlange erste Pause. Als Ursache für eine Verlängerung nachfolgender Intervalle werden von DELIUS u. Mitarb. (1975) Baroreflexmechanismen diskutiert. Der plötzliche Blutdruckanstieg nach Beendigung der Stimulation soll zu einer Barorezeptorenerregung führen, die ihrerseits sich auf die nächsten Zyklen hemmend auswirkt. Eine derartig rasche Reaktion erscheint möglich, weil die Reflexzeit von den Barorezeptoren bis zum Herzen nur etwa 475 ms beträgt (DELIUS u. Mitarb. 1972, PICKERING u. DAVIES 1973). Eine plötzliche Verlängerung späterer Intervalle auf das Doppelte der übrigen Pausen (Abb. 15) kann Folge eines intermittierenden Sinusknotenaustrittsblockes sein (STRAUSS u. BIGGER 1972, LU u. Mitarb. 1965). Nimmt dagegen die Periodendauer allmählich zu, spricht dies eher für ein "Aufwärmen" des Schrittmacherzentrums im Sinusknoten.

Über den Einfluß des Stimulationsortes auf die Länge der präautomatischen Pause ist bisher wenig bekannt. LANGE (1965) beobachtete am isolierten Präparat, daß bei Stimulation in der Nähe des Sinusknotens die Sinusknotenerholungszeit länger war als bei Stimulation

vom linken Herzohr aus. Die eigenen Befunde (Abb. 24) ergaben ein umgekehrtes Verhalten; die Sinusknotenerholungszeit war bei Stimulation im linken Vorhof oder im Coronarsinus signifikant länger als bei Stimulation im hohen rechten Vorhof. Dagegen fand sich keine Änderung der Herzfrequenz zwischen diesen Untersuchungsschritten, so daß eine Änderung der vegetativen Tonuslage weitgehend auszuschließen ist. Möglicherweise spielt der Weg, über den die Erregung an den Sinusknoten gelangt, eine wesentliche Rolle, um eine ausreichende retrograde Leitung zu bewirken. Die Penetration in den Sinusknoten könnte bei einer breiten, vom linken Vorhof kommenden Erregungsfront besser sein als bei einer Erregung, die in der Nachbarschaft des Sinusknotens entsteht.

Die hochfrequente Vorhofstimulation versucht, das Phänomen des "overdrive suppression" der SK-Tätigkeit, wie sie bei Vorhofflimmern oder bei supraventrikulären Tachykardien auftritt, zu imitieren (Abb. 21-23). Daher kommt der Frage nach der Korrelation zwischen der im Katheterlabor mittels Stimulationstechnik bestimmten SRT und der SRT nach spontaner Tachykardie eine besondere Bedeutung zu. Bisher liegen hierzu, abgesehen von Einzelberichten (NARULA u. Mitarb. 1972), noch keine systematischen Untersuchungen vor. Die vorgelegten Befunde ergaben eine gute Übereinstimmung zwischen der Sinusknotenerholungszeit nach spontan sistierenden Vorhoftachykardien und der mittels Stimulation bestimmten Sinusknotenerholungszeit. Jedoch fanden sich teilweise auch deutliche Abweichungen. Dies betraf vorwiegend Patienten mit pathologischen Werten, wobei die spontane Sinusknotenerholungszeit meistens länger war als die durch Vorhofstimulation ermittelte. Somit schließt eine normale Sinusknotenerholungszeit nach Stimulation eine Störung der Sinusknotenautomatie noch nicht aus. Diese Abweichungen können einerseits dadurch bedingt sein, daß es mit der hochfrequenten Vorhofstimulation nicht gelingt, den Sinusknoten ausreichend zu depolarisieren. Andererseits könnte die vegetative Ausgangslage des Patienten während einer invasiven Untersuchung anders sein

als während eines Langzeit-EKGs. Dies ist auch an den unterschiedlichen Werten der Sinusknotenerholungszeit zu erkennen, die man sofort zu Beginn der Untersuchung und erst nach einer ausreichenden Gewöhnung des Patienten mißt (Abb. 29).

Die mehrfache Prüfung der Sinusknotenerholungszeit bei gleicher Frequenzstufe ergibt bei Normalpersonen (NARULA u. Mitarb. 1972, SEIPEL u. Mitarb. 1975) und im Tierexperiment (CHADDA u. Mitarb. 1973, 1975) nur geringe Abweichungen. An aufeinanderfolgenden Tagen konnte die Sinusknotenerholungszeit mit ± 50 ms reproduziert werden (CHADDA u. Mitarb. 1973, 1975), was den eigenen Befunden bei kurzfristiger Wiederholung entspricht. In Fällen mit deutlich verlängerter Pause sind die Schwankungen bei wiederholter Testung absolut gesehen sicherlich größer. Sie bleiben jedoch relativ zum Ausgangswert in derselben Größenordnung. Von Bedeutung ist ferner die Reproduzierbarkeit der SRT über einen längeren Zeitraum hinweg. Identische Werte sind natürlich nur dann zu erwarten, wenn in der Zwischenzeit keine Änderung des klinischen Zustandes des Patienten eingetreten ist. Eine Wiederholung der Untersuchung ist jedoch oft gerade wegen einer Änderung des klinischen Bildes indiziert. Dennoch zeigte sich beim Vergleich zweier, durchschnittlich im Abstand von 7,5 ± 6,8 Monaten angefertigter Untersuchungen eine gute Übereinstimmung (Tab. 6), die auch von anderen Untersuchern beobachtet wurde (OKIMOTO u. Mitarb. 1976).

Abschließend läßt sich feststellen, daß die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit mittels hochfrequenter Vorhofstimulation mit vielen Problemen verbunden ist. Die verschiedenen Faktoren, die die Reaktion des Sinusknotens bestimmen, lassen sich im Einzelfall nicht überblicken. So muß vor allem mit falsch-negativen Befunden durch unzureichende Depolarisation des Sinusknotens während der Stimulation gerechnet werden. Als wesentliche Forderung ergibt sich, daß ein breites Spektrum von Stimulationsfrequenzen unter-

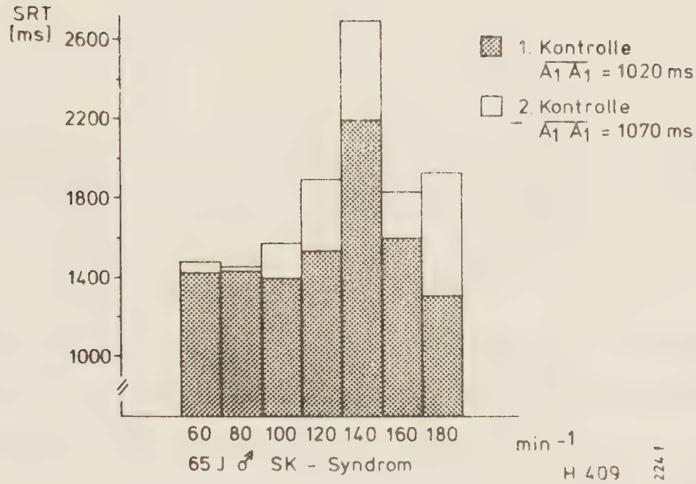


Abb.29: Vergleich der Sinusknotenerholungszeit (SRT) auf verschiedenen Frequenzstufen unmittelbar zu Beginn der Untersuchung (1.Kontrolle) und nach der üblichen Kontrollperiode von 10 bis 15 Minuten (2.Kontrolle). Die Werte der 1.Messung sind auf allen Frequenzstufen deutlich kürzer als bei der 2.Messung,wahrscheinlich als Folge eines zu Beginn gesteigerten Sympathikotonus.Keine wesentlich Verlangsamung der spontanen Periodendauer.

sucht werden muß, da vor allem bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion die Reaktion nicht vorausgesehen werden kann (Abb. 18). Andererseits muß die Frage gestellt werden, ob auch falsch-positive Befunde vorkommen können. So könnte eine übermäßige Freisetzung von Azetylcholin während der Stimulation zu einer ausgeprägteren Depression der Sinusknotenautomatie führen als normalerweise zu erwarten wäre. Derartige Fälle sind bisher nicht berichtet worden. Zudem lassen sich latente, erst durch die Vorhofstimulation aufgedeckte Störungen der Sinusknotenfunktion nicht ohne weiteres ausschließen.

3.3 Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit mittels programmierter atrialer Einzelstimulation

Die Reaktion des Sinusknotens auf vorzeitige atriale Einzelstimuli wurde erst in jüngster Zeit näher untersucht. Zwar berichteten MIKI und ROTHBERGER bereits 1922 über ihre tierexperimentellen Untersuchungen, in denen sie vorzeitige Reize auf den rechten Vorhof applizierten und das Verhalten der postextrasystolischen Pause beobachteten. Diese Untersuchungen, die viele der heute diskutierten Probleme vorwegnahmen, wurden jedoch bisher weder im deutschen noch im ausländischen Schrifttum gewürdigt. Erst 1962 lenkten LANGENDORF u. Mitarb. das Interesse erneut auf das Verhalten des Sinusknotens nach spontan auftretenden Vorhof-extrasystolen. Die von MIKI und ROTHBERGER (1922) sowie von LANGENDORF u. Mitarb. (1962) gegebenen Erklärungen für die Verlängerung der postextrasystolischen Pause gegenüber der spontanen Periodendauer bezogen zum ersten Mal die Leitungszeit zwischen Sinusknoten und Vorhof in die Betrachtungen mit ein. Spätere Autoren führten dagegen diese Verlängerung auf eine Sinusknotendepression analog zum Phänomen der "overdrive suppression" zurück (GOLDREYER u. DAMATO 1971, NARULA u. Mitarb. 1972).

STRAUSS u. Mitarb. (1973) waren die ersten, die die programmierte atriale Einzelstimulation zur systematischen Analyse der Sinusknotentätigkeit beim Menschen einsetzten. Seither wurde dieses Verfahren von verschiedenen Untersuchungsgruppen in der Klinik zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion eingesetzt (BREITHARDT u. Mitarb. 1975, 1976, 1977, ENGEL u. Mitarb. 1973, 1976, MANDEL u. Mitarb. 1975, MASINI u. Mitarb. 1975, MEDVEDOWSKY u. Mitarb. 1975, NARULA 1975, ROSTOCK u. v.KNORRE 1976, 1977, SEIPEL u. Mitarb. 1974, 1975, STEINBECK u. LÜDERITZ 1975, 1975, STEINBECK u. Mitarb. 1974, 1974, STRAUSS u. Mitarb. 1976).

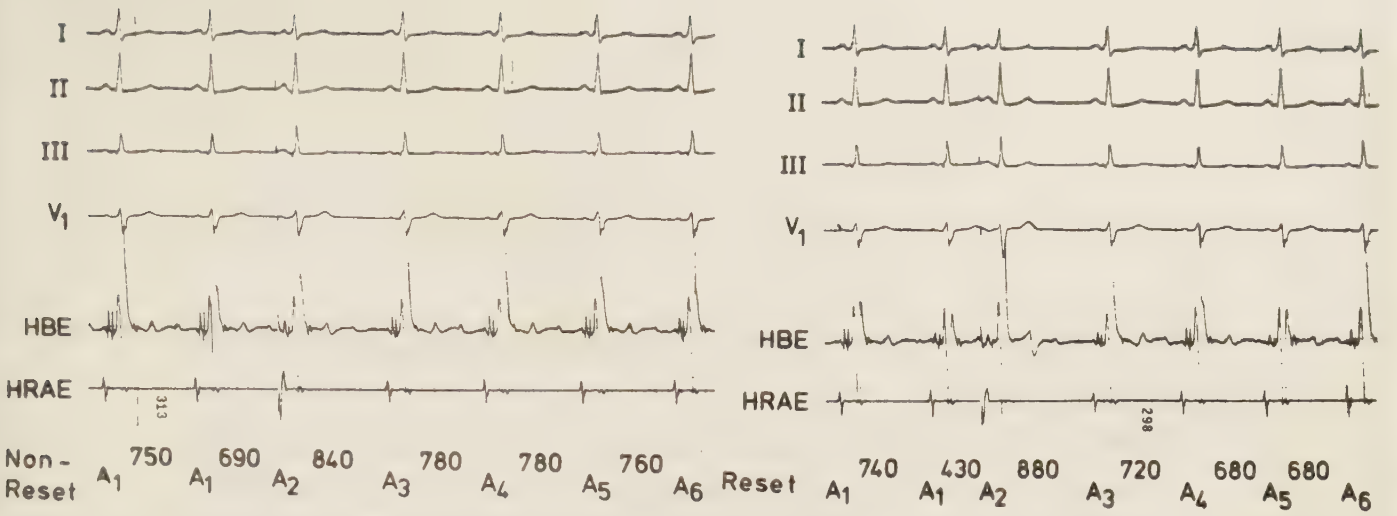
Die eigenen Beobachtungen beziehen sich auf 332 Patienten, bei denen mittels der programmierten atrialen Einzelstimulation während Spontanrhythmus (sog. gekoppelte Stimulation) die Reaktion des Sinusknotens untersucht wurde. Zusätzlich wurde bei 257 dieser Patienten die Untersuchung nach Gabe eines Pharmakons oder nach Änderung des Stimulationsortes wiederholt.

3.3.1 Spezielle Methodik

Während des spontanen Sinusrhythmus (A_1-A_1) wird nach jeder 8. spontanen Aktion ein vorzeitiger Impuls (S_2) abgegeben. Das Kopplungsintervall dieses vorzeitigen Impulses wird beginnend in der späten Diastole in Schritten von 10 ms verkürzt, bis die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes erreicht wird. Folgende Intervalle werden vermessen (Abb. 30): A_1-A_1: Spontane Periodendauer; A_1-A_2: Kopplungsintervall oder Testzyklus; A_2-A_3: Postextrasystolische Pause ("return cycle"); A_3-A_4: Post-postextrasystolische Pause ("post-return cycle").

Die bei den einzelnen Kopplungsintervallen (A_1-A_2) gefundenen postextrasystolischen Pausen (A_2-A_3) werden in ein Koordinatensystem eingetragen (Abb. 31). Um unabhängig von Änderungen der spontanen Herzfrequenz zu sein, werden relative Werte nach Division durch die spontane Periodendauer benutzt (STRAUSS u. Mitarb. 1973).

Ein großer Teil der Untersuchungen wurde mit Hilfe des bereits beschriebenen automatisch arbeitenden Periodenmessers (Kapitel 3.1) vereinfacht. Hierdurch wurde jedes Intervall gemessen und ausgedruckt. Nach Kontrolle der Richtigkeit der Registrierung wurden die Intervalle A_1-A_1 bis A_3-A_4 über eine "teletype" auf Lochstreifen übertragen und auf einem Rechner verarbeitet. Der



b.30: Wirkung einer vorzeitigen atrialen Einzelstimulation auf die Sinusknotentätigkeit. Bezeichnung der Intervalle s.Text. I. NON-RESET: Einem mit einem Kopplungsintervall (A_1A_2) von 690 ms abgegebenen Einzelstimulus folgt eine postextrasystolische Pause(A_2/A_3) von 840 ms.Die Länge von A_1A_3 entspricht dem Doppelten der spontanen Periodendauer,die zwischen 750 bis 780 ms schwankte (kompensatorische Pause).Der Sinusknoten wurde durch die vorzeitige Erregung (A_2) in seiner Aktivität nicht beeinflußt. II. RESET: Bei kürzeren Kopplungsintervallen (A_1A_2=430 ms) folgt eine postextrasystolische Pause von 880 ms (A_2A_3).Das A_1A_3 Intervall ist kürzer als das Doppelte der spontanen Periodendauer. Die postextrasystolische Pause ist nicht-kompensatorisch.Der Sinusknoten wurde durch die vorzeitige Erregung (A_2) in seiner Tätigkeit beeinflußt.

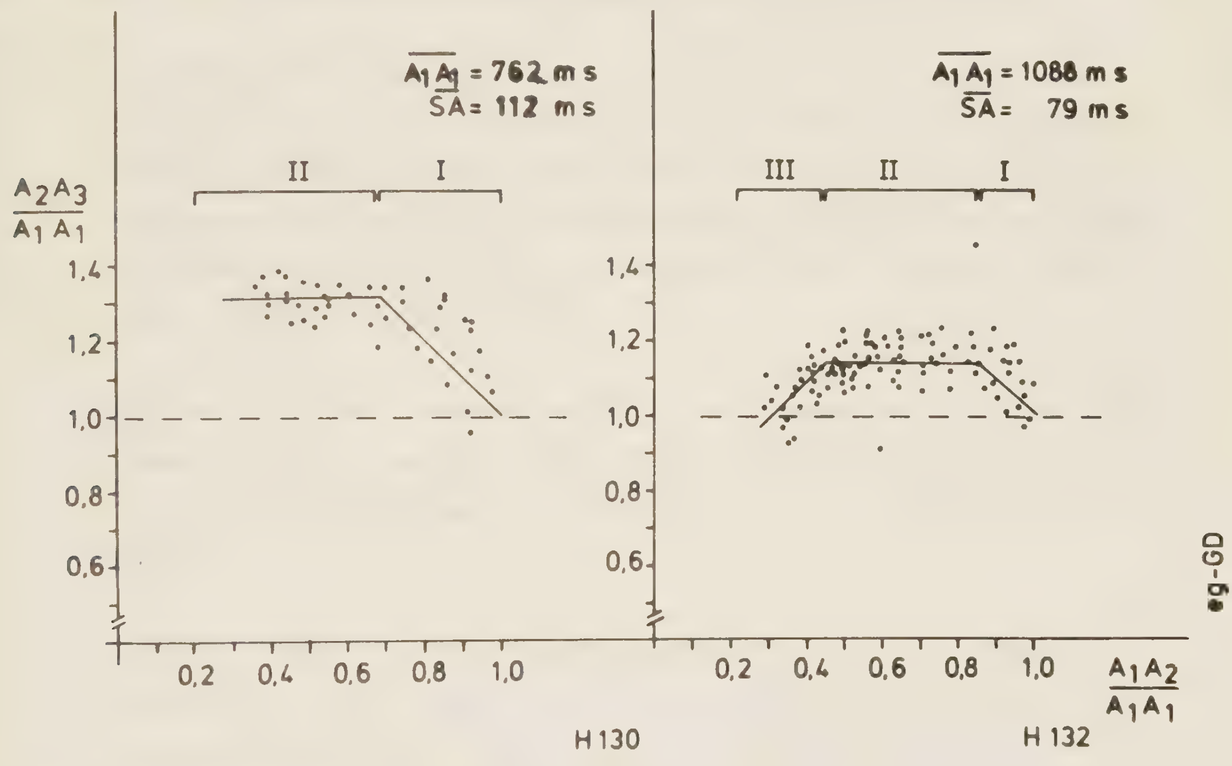


Abb. 31:Verhalten der postextrasystolischen Pausen nach vorzeitiger atrialer Einzelstimulation.Auf der Abszisse ist das Verhältnis der Vorzeitigkeit des Impulses zur spontanen Periodendauer (A_1A_2/A_1A_1), auf der Ordinate das Verhältnis der postextrasystolischen Pause (A_2A_3/A_1A_1) angegeben. Jeder Punkt im Koordinatensystem bedeutet eine Einzelmessung einer postextrasystolischen Pause bei einem bestimmten Kopplungsintervall des vorzeitigen Impulses.Mit zunehmender Vorzeitigkeit des Impulses kommt es zunächst zu einer linearen Verlängerung der postextrasystolischen Pausen (Zone I),dann bleiben die Pausen konstant (Zone II,Plateauzone)bis zum Erreichen der Vorhofrefraktärzeit.Die SACT wurde mit 112 ms berechnet aus den Werten der Plateauzone(links). Rechts:Bei zunehmender Vorzeitigkeit des Stimulus läßt sich außer der Zone I und II noch eine Zone III nachweisen, in der die postextrasystolischen Pausen wieder kürzer werden bis zum Erreichen der Vorhofrefraktärzeit. Die berechnete sinu-atriale Leitungszeit betrug 79 ms.

Rechner wurde dazu benutzt, di e Intervalle durch Division mit der spontanen Periodendauer zu normalisieren und die postextrasystolischen sowie die post-postextrasystolischen Pausen gegen die Kopplungsintervalle in ein Koordinatensystem einzutragen (Abb. 32). Nach Markierung der Zone des Sinusknotenreset (s. unten) als eine "region of interest" auf einem Speicheroszilloskop wurde die sinu-atriale Leitungszeit berechnet (vergl. Kapitel 3.3.4).

3.3.2 Normalverhalten der postextrasystolischen Pausen

In Abhängigkeit vom Kopplungsintervall der vorzeitigen Erregung (A_1-A_2) läßt sich ein unterschiedliches Verhalten der postextrasystolischen Pausen beobachten (Abb. 31). Die Interpretation der Befunde stützt sich auf tiere xperimentelle Untersuchungen (BONKE u. Mitarb. 1969, 1971; KLEIN u. Mitarb. 1973, MILLER u. STRAUSS 1974, TICZON u. Mitarb. 1975).

Das Verhalten der postextrasystolischen Pausen kann in verschiedene Zonen eingeteilt werden. Neben einer Beschreibung dieser Zonen sollen im folgenden auch die hierfür möglichen Erklärungen gegeben werden.

<u>Zone I:</u> Verkürzt man das Kopplungsintervall A_1-A_2, so kommt es zunächst zu einer allmählichen Verlängerung der postextrasystolischen Pause (A_2-A_3) (Abb. 31). Die Summe von Kopplungsintervall und postextrasystolischer Pause entspricht dem Doppelten der spontanen Periodendauer; die postextrasystolischen Pausen sind somit kompensatorisch. Das bedeutet, daß der retrograd in den Sinusknoten eindringende Impuls diesen nicht vor seiner spontanen Depolarisation erreicht ("non-reset"; Abb. 30) (MILLER u. STRAUSS 1974, MIKI u. ROTHBERGER 1922, LANGENDORF u. Mitarb. 1962). Die vom Vorhof

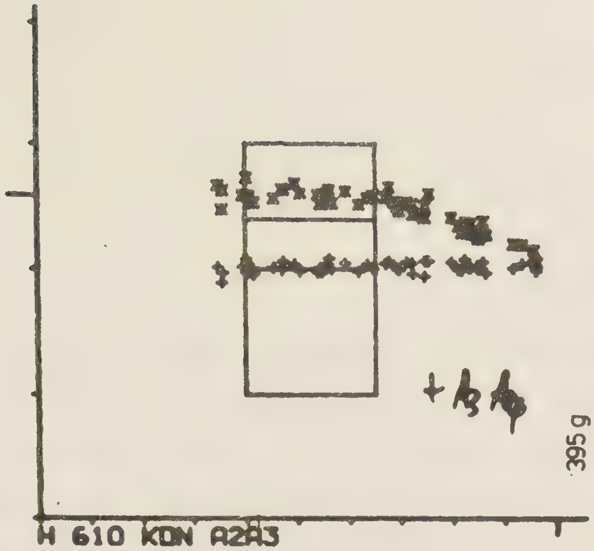
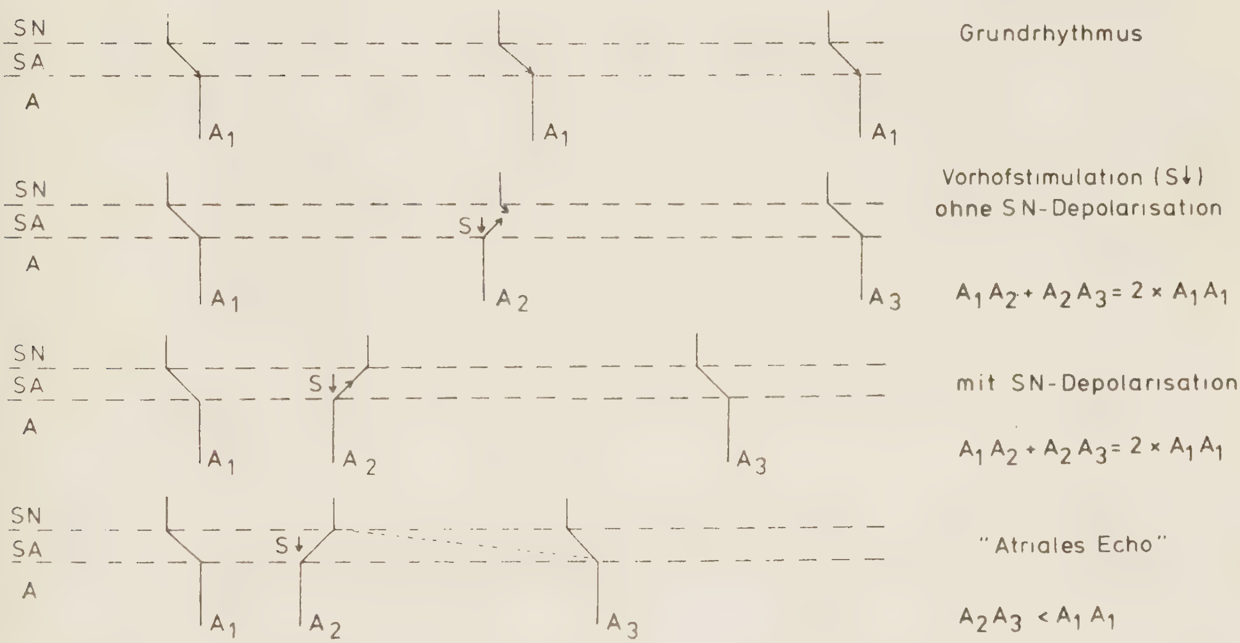


Abb.32: Computer-Plot der Länge der postextrasystolischen Pausen(oben) und der post-postextrasystolischen Pausen (A_3A_4,unten) gegen das Kopplungsintervall (A_1A_2) der vorzeitigen Depolarisation. Alle Werte wurden durch Division durch die spontane Periodendauer (A_1A_1) normalisiert. Das obere Rechteck gibt den Bereich an, in dem aus den A_2A_3 Intervallen die sinu-atriale Leitungszeit berechnet wurde.



299 d

Abb.33: Verhalten des Sinusknotens bei Spontanrhythmus und bei vorzeitiger atrialer Einzelstimulation. Obere Reihe: spontaner Sinusrhythmus. Die Erregung penetriert vom Sinusknoten (SN) durch die sinu-atriale Grenzregion (SA) zum Vorhof (A). 2. Reihe: Durch einen Stimulus (S) mit langem Kopplungsintervall zum vorangehenden Normalschlag wird eine Extrasystole (A_2) ausgelöst, die den vom Sinusknoten kommenden Impuls blockiert. Die postextrasystolische Pause ist voll kompensatorisch (NON-RESET des Sinusknotens). 3. Reihe: Durch einen frühzeitig einfallenden Stimulus kommt es zu einer vorzeitigen retrograden Depolarisation des Sinusknotens mit einer entsprechenden Phasenverschiebung (RESET des Sinusknotens). Die Länge der postextrasystolischen Pause ist bedingt durch die retrograde Impulsleitung Vorhof-Sinusknoten, die Periodendauer des Sinusknotens und die antegrade Leitung des nächsten Sinusimpulses. 4. Reihe: Kurze postextrasystolische Pause durch Auslösung eines atrialen Echoschlages (vgl. Abb. 61 a).

und vom Sinusknoten kommenden Erregungen kollidieren somit im sinu-atrialen Grenzgebiet (Abb. 33, 2. Reihe). Da der Sinusknoten in seiner Aktivität nicht beeinflußt wird, sind auch die auf die postextrasystolische Pause folgenden Intervalle gleich der spontanen Periodendauer. Bei relativ kurzen Kopplungsintervallen innerhalb der Zone der kompensatorischen Pausen kann jedoch eine Beeinflussung durch elektrotonische Effekte erfolgen (BONKE 1973, MILLER u. STRAUSS 1974, STEINBECK u. Mitarb. 1976).

Zone II: Bei weiterer Verkürzung des Kopplungsintervalles (Abb. 33, 3. Reihe) erreicht der vorzeitige Impuls den Sinusknoten vor seiner spontanen Entladung, so daß dieser passiv depolarisiert wird ("reset" des Sinusknotens; Abb. 30) (FLEISCHMAN 1973, LANGENDORF u. Mitarb. 1962, MIKI u. ROTHBERGER 1922, STRAUSS u. Mitarb. 1973). Die postextrasystolis chen Pausen weichen von der Linie der kompensatorischen Intervalle ab (Abb. 31). Sie setzen sich aus den folgenden Abschnitten zusammen:

1. Retrograde atrio-sinuidale Leitungszeit;
2. Länge des anschließenden Sinusknotenzyklus (SN_2-SN_3);
3. Antegrade sinu-atriale Leitungszeit.

Sofern diese einzelnen Intervalle konstant bleiben, ergibt sich auch eine Konstanz der postextrasystolischen Pausen (Plateau-Zone, Zone II, Abb. 31). Die Summe des Kopplungsintervalls (A_1-A_2) und der postextrasystolischen Pausen (A_2-A_3) ist kleiner als das Doppelte der spontanen Periodendauer (Abb. 30). Somit sind die postextrasystolischen Pausen nicht mehr kompensatorisch.

Zone III: Bei noch kürzeren Kopplungsintervallen können unterschiedliche Reaktionen des Sinusknotens beobachtet werden (Abb. 40). Diese sollen in einem späteren Kapitel ausführlich besprochen werden (Kapitel 3.6).

3.3.3 Berechnung der sinu-atrialen Leitungszeit (sinoatrial conduction time = SACT)

Nach dem Vorschlag von STRAUSS u. Mitarb. (1973) wird die sinu-atriale Leitungszeit aus der Länge der postextrasystolischen Pause (A_2-A_3) und der spontanen Periodendauer (A_1-A_1) während nichtkompensatorischer Zyklen (Plateau-Zone, Zone II) nach folgender Formen berechnet:

$$\text{SACT} = \frac{A_2\text{-}A_3 \text{ minus } A_1\text{-}A_1}{2}$$

Der derart ermittelte Wert entspricht dem arithmetischen Mittel von antegrader und retrograder sinu-atrialer Leitungszeit. Einzelne Autoren geben im Gegensatz zu dem ursprünglichen Vorgehen von STRAUSS u. Mitarb. (1973) die gesamte sinu-atriale Leitungszeit an (ENGEL u. Mitarb. 1973, 1976; STRAUSS u. Mitarb. 1976).

Praktisch wird so vorgegangen, daß zunächst die Plateauzone identifiziert wird. Sofern sie horizontal verläuft, und die Werte im gesamten Verlauf konstante Schwankungen aufweisen, können alle Werte der Plateauzone für die Berechnung benutzt werden. Liegen jedoch Abweichungen von einem horizontalen Verlauf vor, sollte die SACT nur aus den Werten in der Nähe des Überganges zwischen Zone II und I berechnet werden. Zur Berechnung wird zunächst der Mittelwert aller in den gewählten Bereich fallenden A_2-A_3 Intervalle und der zugehörigen A_1-A_1 Intervalle bestimmt und die SACT dann nach der angegebenen Formel berechnet. Der Schnittpunkt zwischen der Linie der mittleren A_2-A_3 Intervalle mit der Linie der kompensatorischen Zyklen entspricht dem "Abknickpunkt", der von STEINBECK u. Mitarb. (1974) für die Berechnung der SACT benutzt wird. Prinzipiell besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Methoden, wobei jedoch für die Berechnung der SACT aus der Plateau-

zone ein horizontaler Verlauf, für die Berechnung aus dem "Abknickpunkt" eine große Konstanz der Werte Voraussetzung ist. Im Falle einer ausgeprägten Sinusarrhythmie läßt sich der "Abknickpunkt" nicht mit hinreichender Genauigkeit bestimmen. Weichen dagegen die A_2-A_3 Intervalle erheblich von dem zu fordernden horizontalen Verlauf ab (Abb. 37, 41), läßt sich die SACT nur aus dem Abknickpunkt bestimmen. Als weiteres Kriterium für die Feststellung, daß der Sinusknoten depolarisiert wurde, können auch die A_3-A_4 Intervalle benutzt werden (vergl. Kapitel 3.3.5 und 3.5).

3.3.4 Abnormes Verhalten der postextrasystolischen Pausen nach vorzeitiger atrialer Stimulation

Nicht in allen Fällen beobachtet man das beschriebene biphasische Muster der postextrasystolischen Pausen mit einer Zone I und einer horizontal verlaufenden Zone II (Plateauzone). Vielmehr können hiervon verschiedene Abweichungen vorkommen, die im Folgenden beschrieben werden sollen. Eine einheitliche Nomenklatur für diese verschiedenen Muster liegt nicht vor.

Das Normalverhalten wurde bereits beschrieben (Kapitel 3.3.2). Es soll im Folgenden als Typ I oder biphasisches Muster der postextrasystolischen Pausen von den anderen Reaktionen des Sinusknotens abgegrenzt werden.

Sinusknotenaustrittsblock: Sofern einzelne postextrasystolische Pausen um ein Vielfaches länger sind als die übrigen Werte der Plateauzone (Abb. 34, 35), muß angenommen werden, daß eine SK-Aktion ausgefallen ist bzw. nicht übergeleitet wurde. Daher wird dieses Verhalten, das bei 5 Patienten mit SK-DYSFUNKTION beobachtet wurde, als SK-Austrittsblock interpretiert.

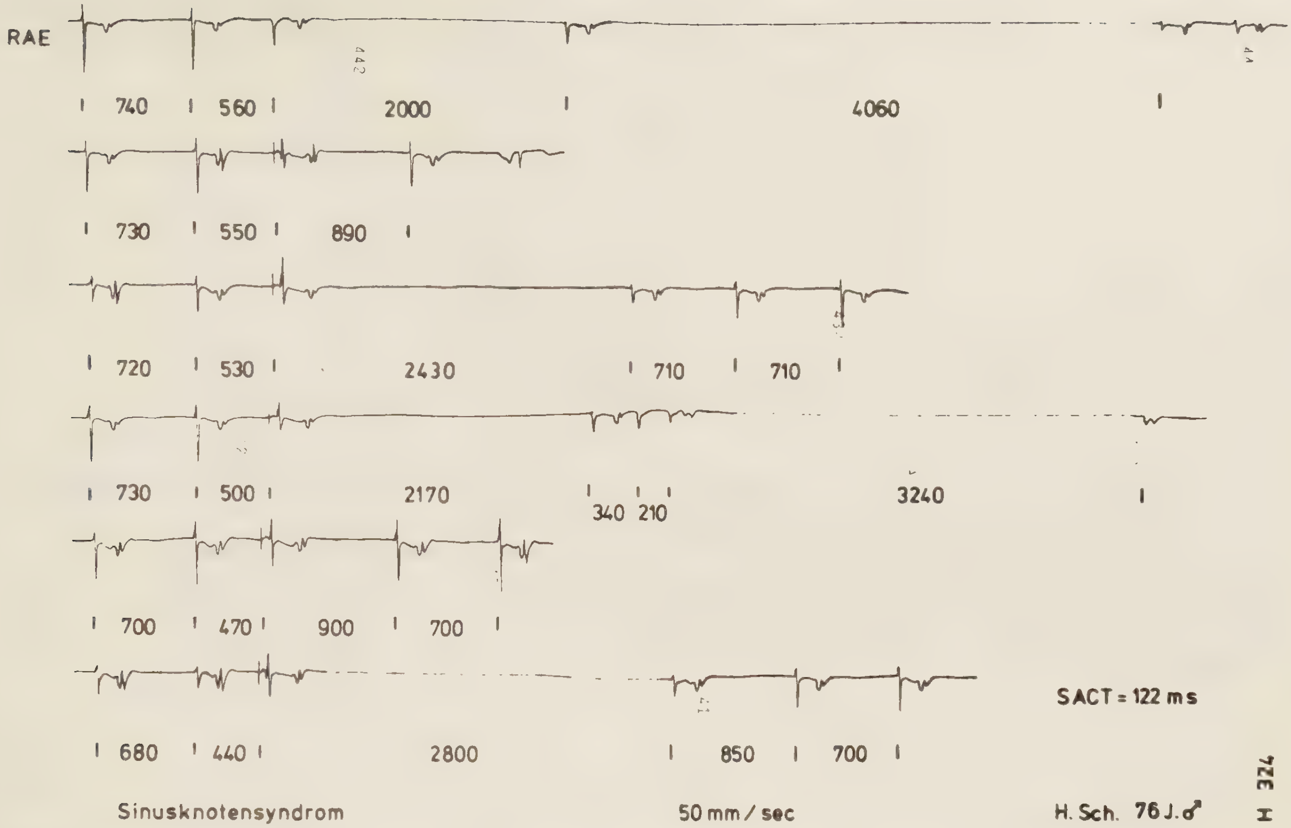


Abb.34: Verhalten der Sinusknotentätigkeit bei einem 76-jährigen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom nach atrialer Einzelstimulation. Nach einem spontanen Zyklus (erstes Intervall) wird ein vorzeitiger Impuls mit zunehmender Vorzeitigkeit (A_1A_2) abgegeben. Die anschließenden postextrasystolischen Pausen variieren erheblich in der Länge; teilweise sind sie um ein Vielfaches länger als die kürzesten Intervalle (vgl. Abb.35).

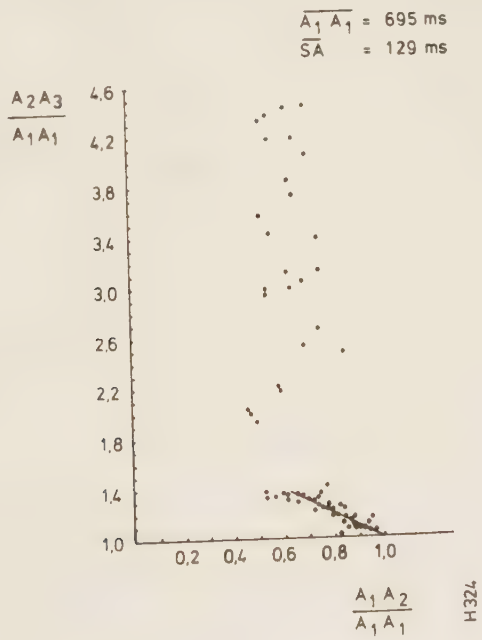


Abb.35: Verhalten der postextrasystolischen Pausen (Ordinate) zur Länge des Kopplungsintervalles (Abszisse) der vorzeitigen Erregung. Mit abnehmendem Kopplungsintervall zunächst lineare Verlängerung der postextrasystolischen Pausen (NON-RESET). Bei einer Vorzeitigkeit von 0,62 der spontanen Periodendauer bildet sich eine Plateauzone (RESET). Während dieser Zone sind viele postextrasystolische Pausen um ein Vielfaches länger (Sinusknoten-Austrittsblock). Die sinu-atriale Leitungszeit, berechnet aus den Werten der Plateauzone, beträgt 129 ms.

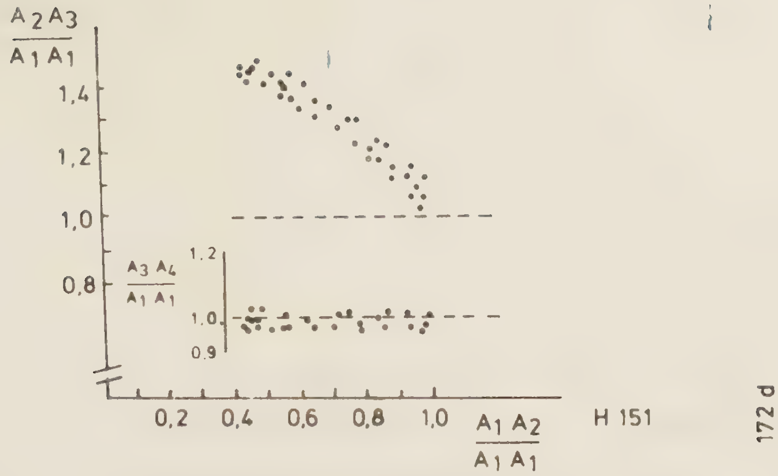


Abb.36: Abhängigkeit der postextrasystolischen Pausen(A_2A_3) und der post-postextrasystolischen Pausen (A_3A_4) vom Kopplungsintervall der vorzeitigen Erregung (A_1A_2). Mit Abnahme des Kopplungsintervalls kommt es zu einer progressiven Verlängerung der postextrasystolischen Pausen, ohne daß eine Plateauzone auftritt (Typ II der postextrasystolischen Pausen. Die A_3A_4 Intervalle sind identisch mit der spontanen Periodendauer.

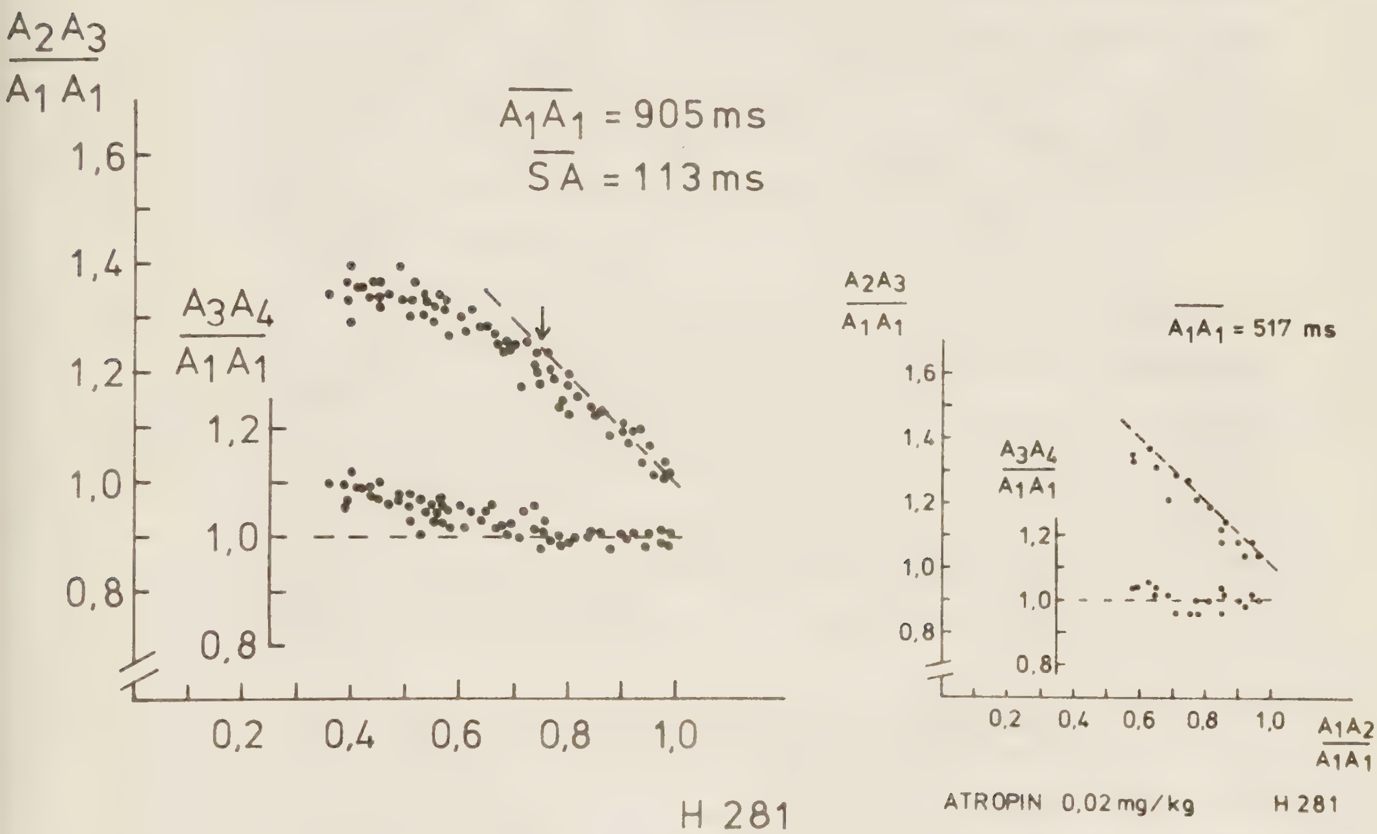


Abb.37: Darstellung wie Abb. 36. Links:Kontrollstimulation: Mit zunehmender Verkürzung des Kopplungsintervalles zunächst lineare Verkürzung von A_2A_3. Bei Kopplungsintervallen unter 0,78 der spontanen Periodendauer (Abknickpunkt;Pfeil) weichen die postextrasystolischen Pausen von der Identitätslinie ab; im weiteren Verlauf weisen sie noch eine weitere Zunahme auf (Typ IV).Die aus dem "Abknickpunkt" berechnete sinu-atriale Leitungszeit betrug 113 ms. Die A_3A_4 Intervalle weisen ebenfalls eine progressive Zunahme mit abnehmendem Kopplungsintervall auf. Rechts: Nach Injektion von Atropin ausgeprägte Verkürzung der spontanen Periodendauer (A_1A_1) von 905 ms auf 517 ms. Ein eindeutiges Plateau ist nicht zu erkennen. Die A_3A_4 Intervalle sind unterhalb eines Kopplungsintervalles von 0,65 deutlich länger als die spontane Periodendauer. Dies spricht dafür, daß der Sinusknoten durch die retrograd geleitete Vorhoferregung depolarisert oder zumindestens elektrotonisch beeinflußt wurde.

Typ II: Gelegentlich beobachtet man eine progressive Verlängerung der postextrasystolischen Pausen bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes (Abb. 36). Die postextrasystolischen Pausen sind alle kompensatorisch. Dieser Typ wurde bei 12/299 Patienten (0,4 %) gefunden. Die mittlere spontane Periodendauer war mit 681,5 ± 99,6 ms relativ kurz. Die effektive Refraktärzeit des Vorhofes ERP(A) betrug 313,8 ± 56,3 ms (Vergleichswerte der ERP(A) bei unausgewählten Patienten: bei Spontanrhythmus (Periodendauer 884,7 ± 221,7 ms) 290,0 ± 59,7 ms, bei gepaarter Stimulation mit 100/min 222,1 ± 32,7 ms; Tab. 10). Da keine nicht-kompensatorischen Intervalle vorliegen, läßt sich die SACT nicht ohne weiteres be rechnen. Man kann jedoch eine "minimale" SACT angeben, die 163,6 ± 41,8 ms beträgt.

Eine derartige lineare Verlängerung der postextrasystolischen Pausen wurde auch bei einem Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion nach Gabe von Atropin beobachtet, während sich bei der Kontrollstimulation ein biphasisches Muster fand (Abb. 37). Auffallend war jedoch, daß die A_3-A_4 Intervalle bei den kürzeren Kopplungsintervallen plötzlich länger wurden, was als eine Beeinflussung der Sinusknotenaktivität angesehen werden muß.

Typ III oder chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen: Bei 13 von 299 (0,43 %) Patienten, bei denen eine atriale Einzelstimulation durchgeführt wurde, fanden sich unregelmäßige Schwankungen der postextrasystolischen Pausen (Abb. 38), die als Typ III oder chaotisches Muster (chaotic pattern, CP) bezeichnet wurden (BREITHARDT u. Mitarb. 1975 a , 1977, SEIPEL u. Mitarb. 1974, STRAUSS u. Mitarb. 1976). Auch die nachfolgenden Intervalle weisen ähnliche chaotische Schwankungen auf (Abb. 38). Eine SACT läßt sich nicht berechnen.

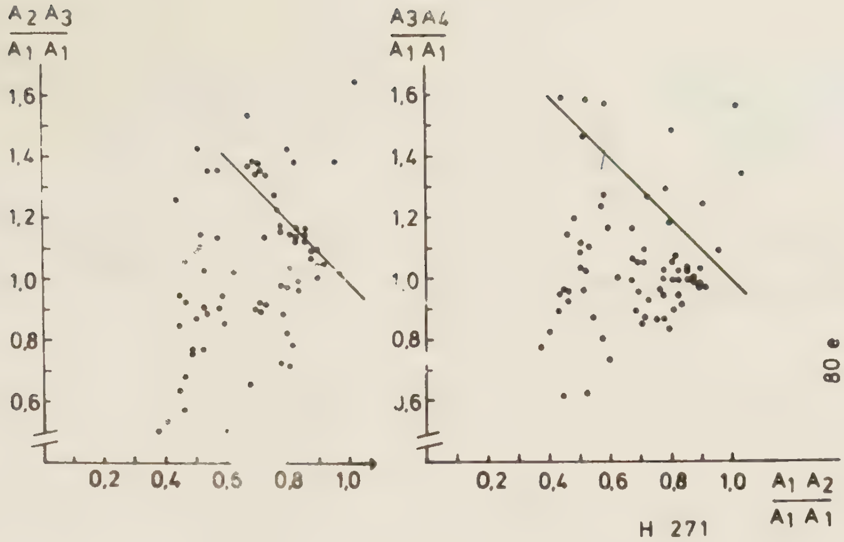


Abb.38: Darstellung wie in Abb.36. Patient mit Sinusknoten-Syndrom. Unabhängig vom Kopplungsintervall A_1A_2 fand sich ein unregelmäßiges Verhalten der postextrasystolischen Pausen (A_2A_3) und der post-postextrasystolischen Pausen (A_3A_4) (Typ III der postextrasystolischen Pausen). Eine sinuatriale Leitungszeit läßt sich nicht berechnen.

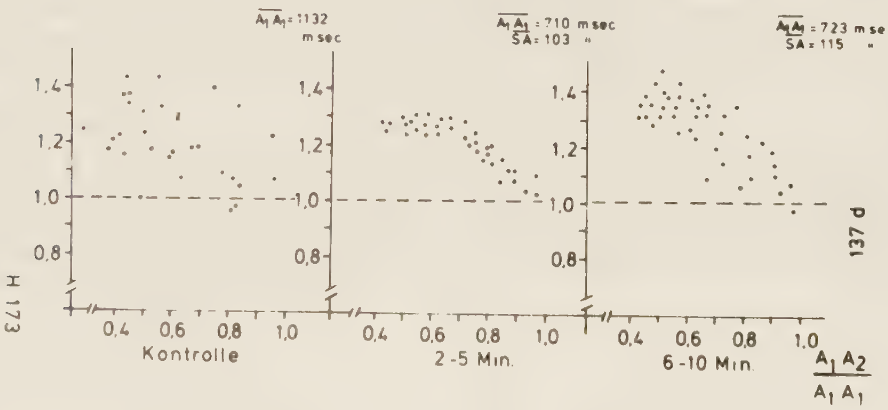


Abb.39: Darstellung wie in Abb.36. Bei der Kontrollstimulation unregelmäßiges (chaotisches) muster der postextrasystolischen Pausen (Typ III). Nach Injektion von Atropin typisches biphasisches Verhalten der postextrasystolischen Pausen. Die sinu-atriale Leitungszeit betrug 103 ms. Nach 6 bis 10 Minuten (nach Beginn der Injektion) erneut stärkere Schwankungen der postextrasystolischen Pausen, so daß sich eine sinu-atriale Leitungszeit nur bedingt berechnen läßt (115 ms?).

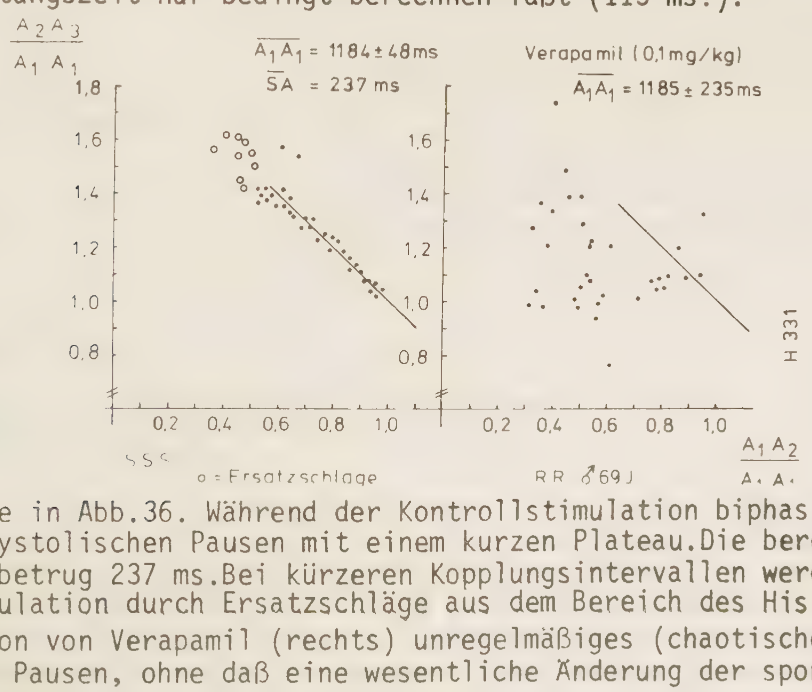
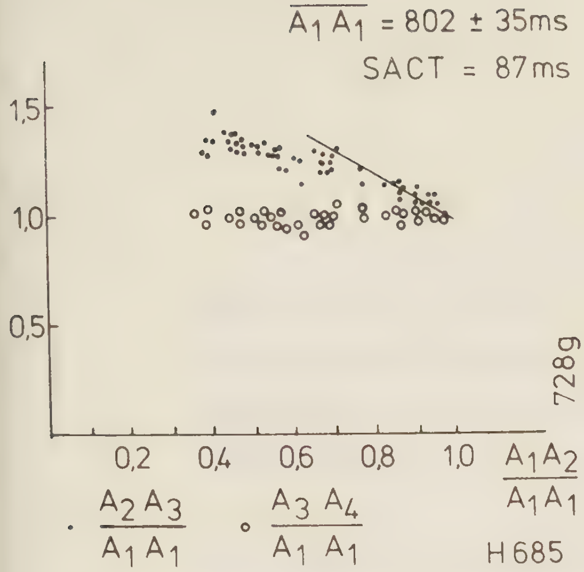


Abb. 40: Darstellung wie in Abb.36. Während der Kontrollstimulation biphasisches Verhalten der postextrasystolischen Pausen mit einem kurzen Plateau.Die berechnete sinuatriale Leitungszeit betrug 237 ms.Bei kürzeren Kopplungsintervallen werden die Pausen nach vorzeitiger Stimulation durch Ersatzschläge aus dem Bereich des His'schen Bündels beendet. Nach Injektion von Verapamil (rechts) unregelmäßiges (chaotisches) Muster der postextrasystolischen Pausen, ohne daß eine wesentliche Änderung der spontanen Periodendauer auftritt.



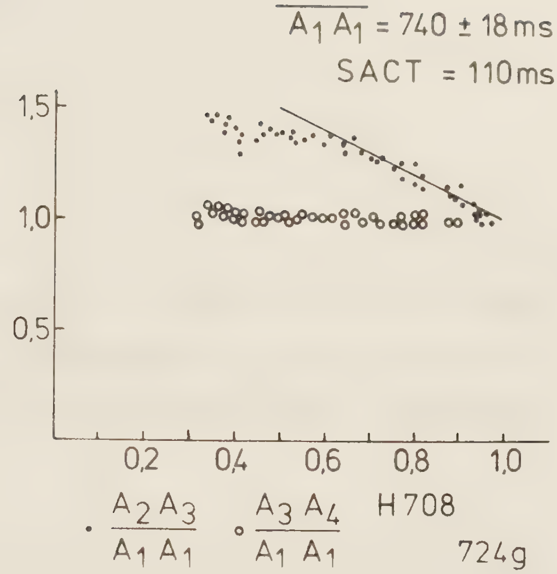


Abb.41: Darstellung wie in Abb.36. Bei Kopplungsintervallen unter 0,70 der spontanen Periodendauer Ausbildung einer Plateauzone. Die A_2A_3 Intervalle innerhalb der Plateauzone weisen jedoch eine allmähliche Verlängerung bei abnehmendem Kopplungsintervall auf(Typ IV). Die A_3A_4 Intervalle bleiben dagegen weitgehend konstant.

Abb.42: Darstellung wie in Abb.36. Bei Kopplungsintervallen unter 0,62 der spontanen Periodendauer Plateauzone mit Konstanz der A_3A_4 Intervalle, die gleich der spontanen Periodendauer sind.Bei Kopplungsintervallen unter o,40 erneute Verlängerung sowohl der A_2A_3 als auch der A_3A_4 Intervalle, wahrscheinlich durch Erreichen der relativen Refraktärperiode des Sinusknotens (Typ V).

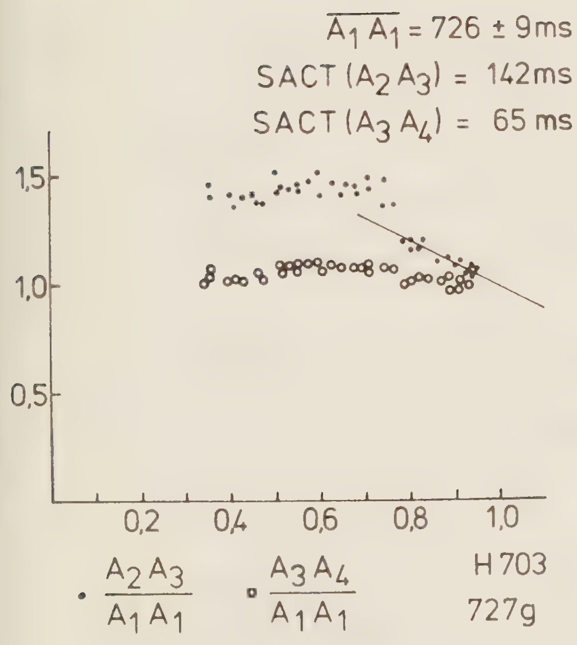


Abb.43:

Darstellung wie in Abb.36. Bei Kopplungsintervallen unter 0,78 der spontanen Periodendauer sprunghafte Verlängerung der A_2A_3 Intervalle;gleichzeitig geringe Verlängerung von A_3A_4. Berechnet man die sinu-atriale Leitungszeit aus der Plateauzone, ergäbe sich ein Wert von 142 ms.Werden dagegen die A_3A_4 Intervalle berücksichtigt, so ergibt sich ein Wert von 65 ms.(Typ VI der postextrasystolischen Pausen).

Durch Atropin läßt sich dieses Muster gelegentlich in ein normales Verhalten umwandeln (Abb. 39). Umgekehrt kann nach Gabe eines Antiarrhythmikums aus einem biphasischen Muster ein chaotisches werden (Abb. 40).

Auf weitere elektrophysiologische und klinische Befunde und die diagnostische Bedeutung dieses Verhaltens der postextrasystolischen Pausen wird später eingegangen (Kapitel 4.2.1).

Typ IV: In einzelnen Fällen beobachtet man, daß die postextrasystolischen Pausen sofort nach Abweichen von der Linie der kompensatorischen Intervalle weiter zunehmen (Abb. 37, 41) und bogenförmig verlaufen. Dieses Verhalten wurde bei 13 Patienten beobachtet (0,43 %). Die spontane Periodendauer betrug 782,7 ± 123 ms, die SACT 99,6 ± 28,4 ms.

Typ V: In anderen Fällen findet sich zunächst eine Plateauzone. Bei kürzeren Kopplungsintervallen werden die postextrasystolischen Pausen wieder länger (Abb. 42). Dieses Verhalten, das bei 15 Patienten beobachtet wurde (0,5 %), ging mit einer spontanen Periodendauer von 816,4 ± 157,8 ms einher; die SACT betrug 113,2 ± 19,3 ms. Der Übergang von der Plateauzone zum erneuten Anstieg der postextrasystolischen Pausen erfolgte bei einem mittleren Kopplungsinterval von 388 ± 98 ms.

Typ VI: Manchmal findet sich eine abrupte Verlängerung der postextrasystolischen Pausen am Übergang von Zone I zu Zone II (Abb. 43, 51). Gleichzeitig nehmen auch die A_3-A_4 Intervalle abrupt zu. Dieses Verhalten trat bei 5 Patienten auf.

Typ VII: In 16 Fällen (5,4 %) wurde eine erneute Verkürzung der postextrasystolischen Pausen nach einer unterschiedlich langen Plateauzone beobachtet (Abb. 31, 47). Die postextrasystolischen

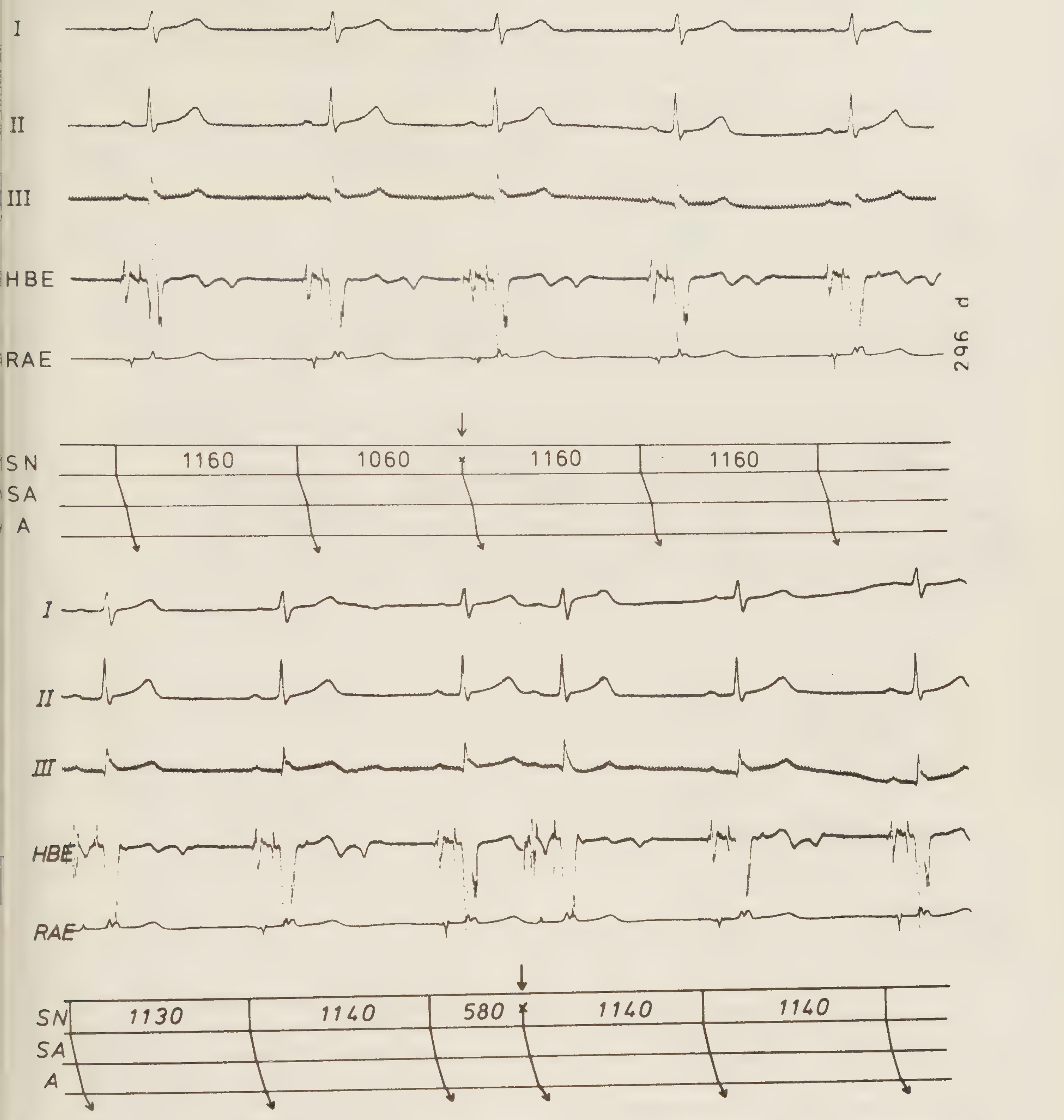


Abb.44: Ableitung I,II und III,His'Bündel-Elektrogramm (HBE) und basales rechts-atriales Elektrogramm (RAE) bei einem 19 Jahre alten Patienten. Die spontane Zykluslänge betrug 1160 ms. Nach einem vorzeitigen Stimulus mit einem Kopplungsintervall von 1060 ms folgt eine postextrasystolische Pause von 1160 ms (oben). Bei Verkürzung des Kopplungsintervalles des vorzeitigen Stimulus bleibt die postextrasystolische Pause weiterhin gleich der spontanen Periodendauer (unten).
Die beiden Leiterdiagramme zeigen, daß durch Stimulation des Sinusknotens ~~selbts~~ die Länge der postextrasystolischen Pausen, die gleich der spontanen Periodendauer sind, zu erklären ist.

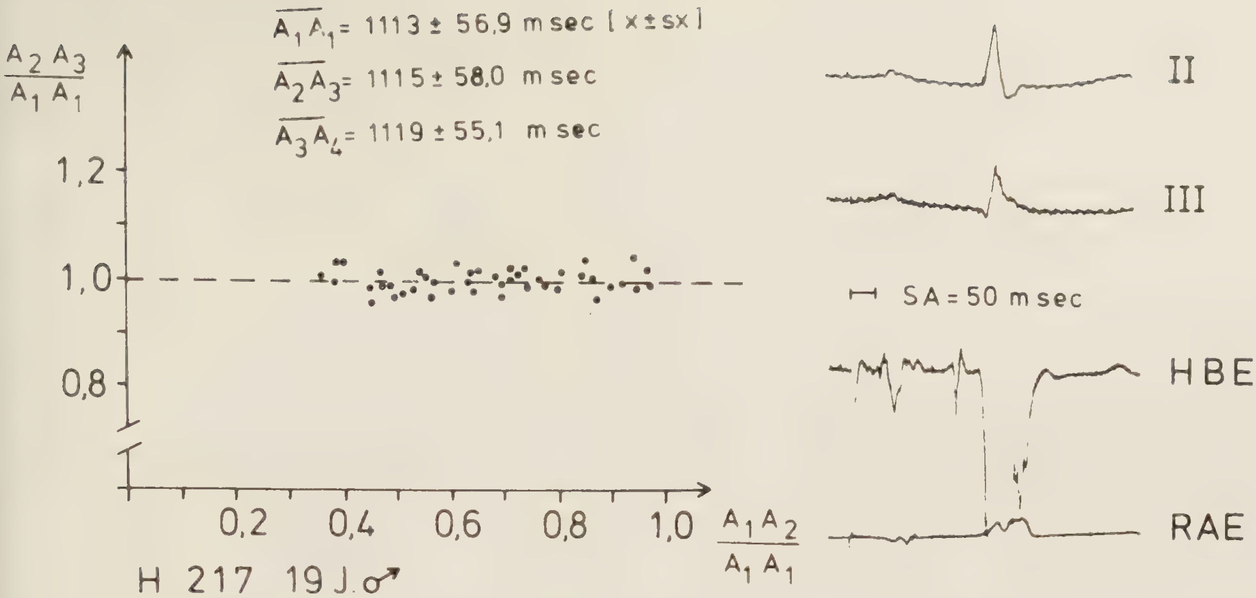
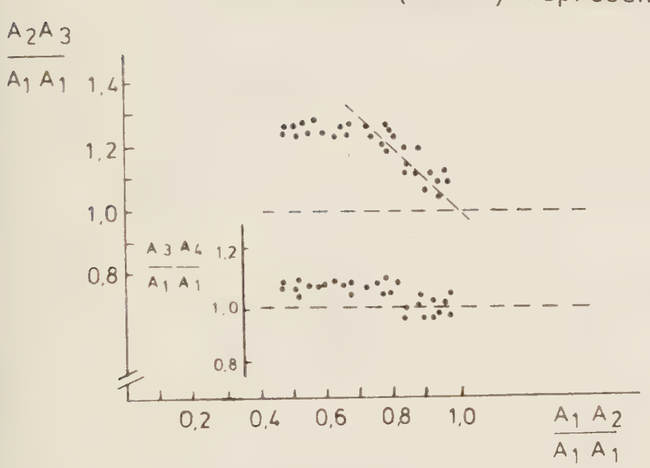


Abb.45: Darstellung wie in Abb.31. Mit abnehmendem Kopplungsintervall bleiben die postextrasystolischen Pausen gleich der spontanen Periodendauer (A_1A_1). Rechts ist eine Original-Registrierung wiedergegeben. Unter der Annahme, daß die Katheterspitze im Bereich des Sinusknotens selbst liegt, würde das Intervall zwischen Stimulus und rechts-atrialem Elektrogramm die Leitungszeit vom Sinusknoten zum Vorhof (basal) representieren.



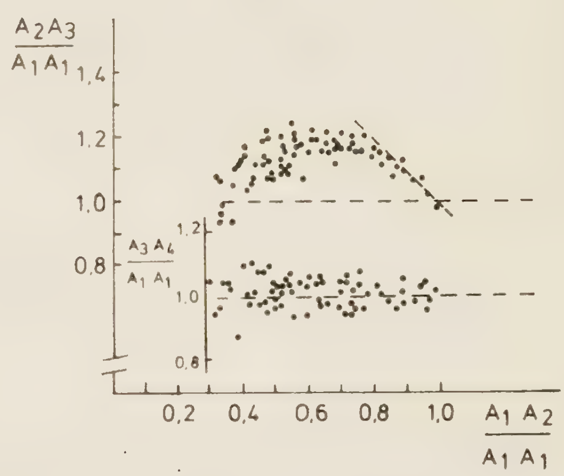


Abb.46: Darstellung wie in Abb.31. Bei zunehmender Verkürzung des Kopplungsintervalles kommt es zunächst zu einer Verlängerung der postextrasystolischen Pausen, die kompensatorisch bleiben. Die A_3A_4 Intervalle bleiben gleich der spontanen Periodendauer (A_1A_1). Sobald ein Kopplungsintervall von 0,75 und weniger erreicht wird, tritt ein Plateau auf.Die sinu-atriale Leitungszeit wurde aus den Werten des ltzten Drittels der Plateauzone mit 95 ms berechnet.-Die A_3A_4 Intervalle waren während Zone II signifikant länger als die spontane Periodendauer.Diese Verlängerung trat jedoch bereits bei einem Kopplungsintervall von 0,81 auf. Dies bedeutet, daß der Sinusknoten bereits durch den vorzeitigen Impuls beeinflußt wurde. Aus dem "Abknickpunkt" der A_3A_4Intervalle ließe sich eine SACT von 69 ms errechnen.

Abb.47: Darstellung wie in Abb. 31. Mit abnehmendem Kopplungsintervall typische Zone I und II. Bei weiterer Verkürzung Abnahme der Länge der A_2A_3 Intervalle (Zone III), während die A_3A_4 Intervalle konstant bleiben.

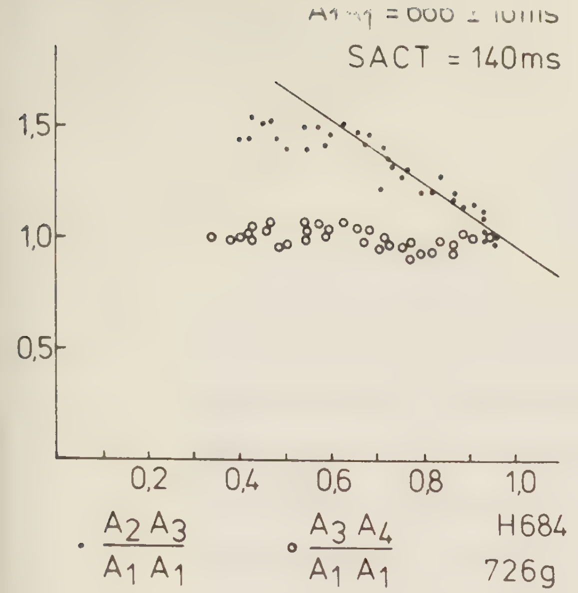


Abb.48: Darstellung wie in Abb.36. Während Zone I progressiver Anstieg der A_2A_3 Intervalle. Dagegen weisen die A_3A_4 Intervalle eine vorübergehende Verkürzung auf, wahrscheinlich auf Grund einer elektrotonischen Beeinflussung.

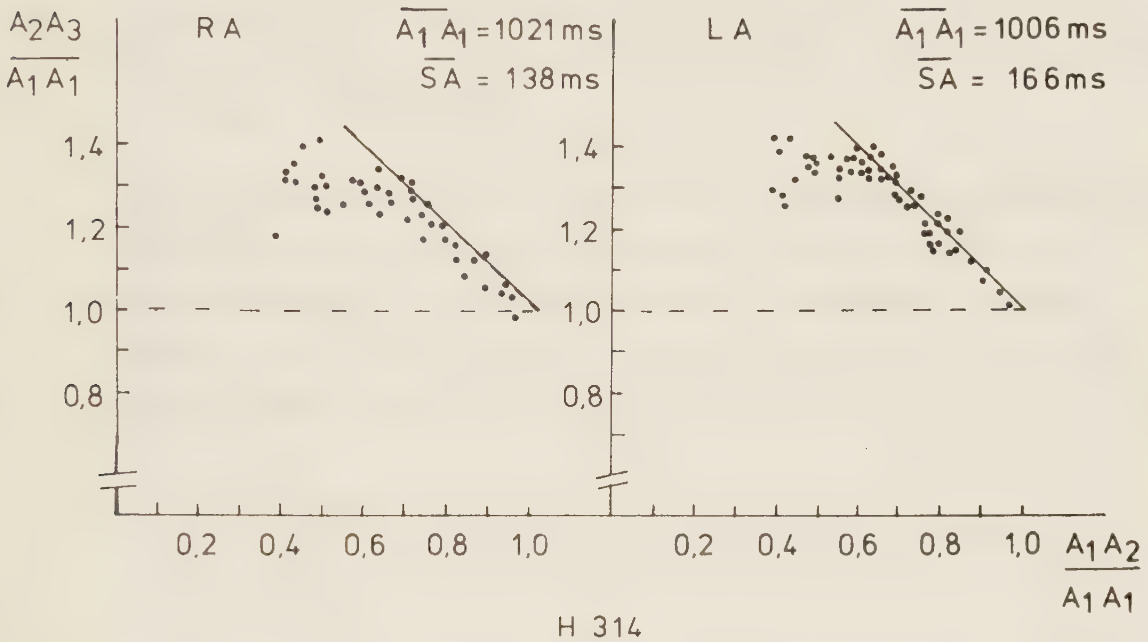


Abb.49: Einfluß des Stimulationsortes auf die Länge der berechneten sinu-atrialen Leitungszeit. Bei Stimulation im rechten Vorhof (RA) ist der Wert der SACT deutlich kürzer als bei Stimulation im linken Vorhof (LA).

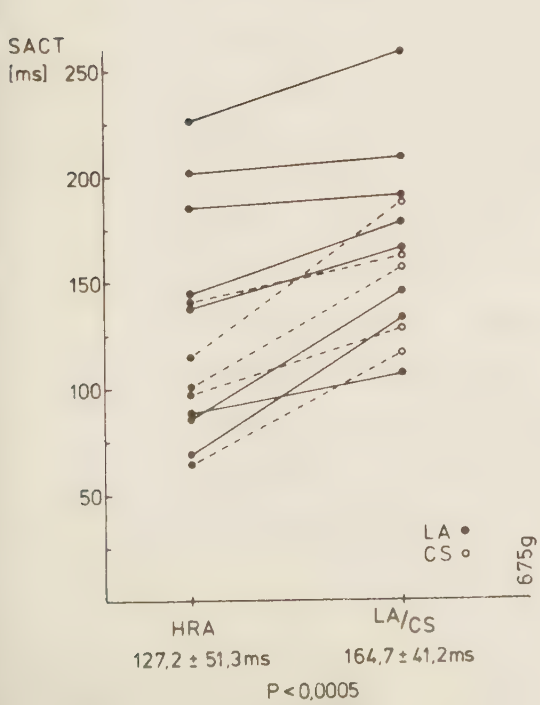


Abb.50: Einfluß des Stimulationsortes auf den Wert der berechneten sinu-atrialen Leitungszeit (SACT) bei Stimulation im rechten (RA) oder im linken (LA) Vorhof bzw. im Coronarsinus (CS).

Pausen bleiben jedoch länger als die spontane Periodendauer oder aber sie sind nur gering kürzer. Oft nehmen auch die A_3-A_4 Intervalle während dieser frühen Zone ab. Die mittlere spontane Periodendauer dieser Patienten war relativ lang (1027,8 ± 219 ms). Die SACT betrug 101,2 ± 32,9 ms. Der Übergang zwischen der Plateauzone und dieser erneuten Verkürzung erfolgte bei einem mittleren Kopplungsintervall von 504 ± 125 ms. 6 dieser 16 Patienten gehörten zur Gruppe SK-DYSFUNKTION.

Typ VIII: Schließlich wurde einmal ein eigenartiges Verhalten der postextrasystolischen Pausen beobachtet, die unabhängig vom Kopplungsintervall gleich der spontanen Periodendauer waren (Abb. 44, 45). Auch die A_3-A_4 Intervalle entsprachen der spontanen Periodendauer (BREITHARDT u. Mitarb.1975 c).

3.3.5 Befunde zu methodischen Problemen bei der Bestimmung der SACT

Bestimmbarkeit der SACT: Das Verhalten der postextrasystolischen Pausen kann durch verschiedene Faktoren gestört werden, so daß eine Bestimmung der SACT nicht immer möglich ist. Hierfür kommen einerseits Störungen infrage, die nicht mit der Sinusknotentätigkeit direkt zusammenhängen wie supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolen mit retrograder Erregung des Vorhofs, andererseits solche, die als Folge einer möglichen Störung der Sinusknotenfunktion zu deuten si nd. Im Falle der erstgenannten Störungen wird im allgemeinen auf eine programmierte atriale Einzelstimulation verzichtet. Dagegen kann bei scheinbar regelrechtem Grundrhythmus gelegentlich ein atypisches Muster der postextrasystolischen Pausen resultieren, das bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion wesentlich häufiger angetroffen wird als bei Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion (Tab. 7).

Tab. 7: Bestimmung der SACT mittels programmierter atrialer Einzelstimulation

	Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion	Patienten ohne Sinusknoten-Dysfunktion	Normalpersonen
	n = 119	n = 180	n = 33
nicht bestimmbar	18 (15,1 %)	8 (4,4 %)	-
Typ II	5 (4,2 %)	7 (3,9 %)	-
chaotisches Muster	11 (9,2 %)	2 (1,1 %)	-
SACT bei ektopischem Vorhofrhythmus	4 (3,4 %)	-	-
SACT bestimmbar	81 (68,1 %)	163 (90,6 %)	100 %

Während bei Normalpersonen immer eine Berechnung der SACT möglich war, fand sich bei Patienten ohne manifeste Sinusknotenerkrankung in 4,4 % ein atypisches Muster der postextrasystolischen Pausen,so daß die SACT nicht berechnet werden konnte. Hinzu kam in 3,9 % eine progressive Verlängerung der postextrasystolischen Pausen (Typ II) und in 1,1 % ein chaotisches Muster. Bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion war dagegen die SACT in 15,1 % der Fälle nicht berechenbar, bei zusätzlich 4,2 % fand sich ein Typ II, bei 9,2 % ein chaotisches Muster und in 3,4 % bestand während der Untersuchung ein ektopischer Vorhofrhythmus.

Relation zwischen A_3-A_4 Intervallen und spontaner Periodendauer:

Zusätzliche Informationen über die Reaktion des Sinusknotens auf vorzeitige Erregungen können anhand der A_3-A_4 Intervalle gewonnen werden. Hierbei kommen verschiedene Reaktionen vor.

Während der Zone des "Non-Reset" des Sinusknotens (Zone I, kompensatorische Zyklen) fand sich keine signifikante Verlängerung von A_3-A_4 gegenüber A_1-A_1 (Abb. 46, 47, Tab. 9). Nur in Einzelfällen wurden Verkürzungen der A_3-A_4 Intervalle während Zone I beobachtet (Abb. 48). Andererseits kamen auch sprunghafte Verlängerungen sowohl der A_2-A_3 als auch der A_3-A_4 Intervalle vor (Abb. 43, 51). (Typ VI der postextrasystolischen Pausen). Bei Patienten mit kontinuierlicher Verlängerung der postextrasystolischen Pausen, die bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes kompensatorisch blieben (Typ II, Abb. 36), wichen die A_3-A_4 Intervalle nicht von der spontanen Periodendauer ab.

Dagegen fand sich währe nd der Plateauzone (Zone II) bei einem großen Teil der Patienten eine zwar unterschiedlich ausgeprägte jedoch signifikante Verlängerung von A_3-A_4 gegenüber A_1-A_1 (Abb. 46, Tab. 8). Nur in einzelnen Fälle n waren die A_3-A_4 Intervalle kürzer als die spontane Periodendauer. Diese Verlängerung der

Tab. 8: Klinische Daten und Verhältnis der A_3-A_4-Zyklen zu den A_1A_1-Zyklen

P atient	Alter, Geschlecht	Diagnose	A_1-A_1	A_3-A_4 minus A_1-A_1 Zone I	Zone II	SACT
Gruppe I						
IA. Normalpersonen						
1	19 w	Normal	574	- 8	+ 33**	48
2	40 w	Normal	735	+ 1	+ 25	102
3	32 w	Normal	833	+ 30	+ 3	71
4	30 m	Normal	899	+ 17	+ 22**	63
5	26 w	Normal	791	- 6	+ 16	83
6	53 m	Normal	957	+ 7	+ 19***	84
7	29 m	Normal	634	- 3	+ 14	81
8	37 w	Normal	727	+ 16	+ 25**	103
9	55 w	Normal	609	- 1	+ 53***	112
10	45 m	Normal	1004	+ 10	- 4	66
11	26 m	Normal	602	- 5	+ 32***	103
12	20 m	Normal	715	- 9	+ 38	82
13	31 w	Normal	710	+ 2	- 7	89
14	27 m	Normal	612	- 4	+ 7	98
15	32 w	Normal	942	+ 32	+ 29	52
16	15 w	Normal	604	+ 6	+ 3	56
17	34 m	Normal	825	+ 7	+ 20*	75
18	34 m	Normal	842	+ 21	+ 36**	101
$\bar{x} \pm sx$	32,5±10,7		756,4±136,9	6,3 ± 12,5	20,1 ± 15,8	81,6 ± 19,4
				NS	P < 0,001	
IB. Patienten mit SACT 120 ms						
19	58 m	SSS	1188	+ 32*	+ 40**	66
20	48 m	LBBB	661	+ 3	- 12	88
21	45 w	S B	1056	- 13	- 13*	79
22	34 m	LBBB	1044	+ 4	+126*	92
23	67 w	SB SA-B	1168	0	+ 23	93
24	51 m	LBBB	697	+ 5	+ 15**	79
25	45 m	AF (interm	813	+ 68**	+116***	97
26	54 m	LAH RBBB	982	+ 10	+100	81
27	56 m	SB,AF(interm.)	1102	+ 5	+ 19**	70
28	35 m	LBBB	721	+ 15	+ 10	116
29	60 m	AF(Interm.)	893	+ 6	+ 9	89
30	43 m	LBBB	611	- 10	0	85
31	59 m	LAH RBBB	833	+ 13	- 18**	68
32	33 m	AV I°	597	- 4	+ 14*	92
33	59 w	V-T	772	+ 22	+ 16	102
34	28 w	LAH RBBB	966	+ 17	+ 42**	119
35	49 m	AV III°	941	- 1	- 8	75
36	19 m	SPB SA-Bl.?	868	0	+ 40	67
37	24 m	SB	1551	-	+189**	90
38	32 w	SB VPB	745	+ 13	+ 3	110
39	44 m	SSS	1065	+ 14	+ 56**	91
40	60 m	VT	756	+ 12	+ 17**	106
41	54 m	LAH RBBB	934	+ 22 *	+ 37***	98
42	60 m	SSS	1522	- 10	+ 71**	38
43	55 w	WPW	609	- 1	+ 53**	129
44	43 m	LAH WPW	890	+ 4	+ 7	102
45	61 w	AV II°	812	+ 9*	+ 9	90
46	26 m	S-T	602	+ 16	+ 32***	103
47	61 w	S-B	1027	+ 13	+ 33**	83
48	65 w	VES	849	- 1	- 13**	68
49	64 w	RBBB	615	+ 2	+ 4	101
50	42 w	LBBB	686	+ 10 **	+ 15**	63
51	70 m	S-B RBBB	1198	+ 4	+ 18**	55
52	48 w	S-B	1249	+ 26	+ 27**	50
53	48 m	V-T	921	- 14	+ 29**	106
54	67 m	LAH RBBB	933	+ 4	+ 16**	117
$\bar{x} \pm sx$	49,1 ± 13,4		913,3 ±239,4	8,4±14,8	31,2±43,1	87,7±20,4
				P < 0,01	P < 0,001	
IC.Patienten mit SACT 120 ms						
55	61 m	LAH RBBB	679	+ 15	+ 50**	133
56	66 m	S SS RBBB	1128	+ 19	+ 13**	157
57	64 m	LBBB	823	+ 14	+ 28***	123
58	64 m	LAH RBBB	757	- 12	+ 14	121
59	28 w	VPB	637	- 6	+ 17	121
60	68 w	SSS	913	+ 21	+ 60**	190
61	54 m	S-B	1082	+ 18	+ 38**	146

Fortsetzung Tab. 8:

Patient	Age, sex	Clinical diagnosis	$\overline{A_1\text{-}A_1}$		$\overline{A_3\text{-}A_4}$ minus $\overline{A_1\text{-}A_1}$	Calculated SACT
				Zone I	Zone II	
62	54 m	SSS	828	− 3	+25	168
63	55 f	SSS	893	+19	+28	153
64	49 m	LAH RBBB	1208	+26	+88**	151
65	60 f	AV I°	948	− 8	+29**	146
66	21 f	AV II° Mobitz II	873	+ 2	−37***	137
Mean ± SD	53.7		897.4	8.4 ± 13.5	29.4 ± 30.1	145.5 ± 20.5
	±14.8		±173.9	NS	$P < 0.01$	
Group II. Patients with non-reset responses only						
67	43 m	AV II°	584	+13	+ 9	—
68	67 f	LGL	741	−38	−44	—
69	64 m	LBBB AV II°	665	0	− 6	—
70	33 m	AV I°	594	0	+12	—
71	43 f	AF (interm.)	510	−17	−15	—
Mean ± SD	50.0		618.8	−8.4 ± 19.7	−8.8 ± 22.6	—
	±14.8		±87.7	NS	NS	

*$P < 0.025$
**$P < 0.01$.
***$P < 0.001$.

A_3-A_4 Intervålle trat im allgemeinen am Übergang zwischen Zone I und II auf. Gelegentlich wurde beobachtet, daß die A_3-A_4 Intervalle bereits am Ende der Zone I länger wurden. Die mittlere Verlängerung in Zone II betrug bei 18 Normalpersonen durchschnittlich 20,1 ± 15,8 ms ($P < 0,001$), bei 36 Patienten mit einer berechneten SACT unter 120 ms 31,2 ± 43,1 ms ($P < 0,001$) sowie bei weiteren 12 Patienten mit einer berechneten SACT über 12o ms 29,4 ± 30,1 ms ($P < 0,01$). Im Vergleich hierzu waren die A_3-A_4 Intervalle während Zone I um durchschnittlich 6,3 ± 12,5 ms, 8,4 ± 14,8 ms und 8,4 ± 13,5 ms verlängert (Tab. 8). Diese Verlängerung war lediglich bei den Patienten mit einer SACT unter 120 ms signifikant ($P < 0,01$).

Die mittlere Verlängerung der A_3-A_4 Intervalle gegenüber der spontanen Zykluslänge betrug bei 25 Patienten mit einer mittleren Zykluslänge unter 1000 ms 20,6 ± 32,7 ms ($P < 0,0025$), während sie bei 11 Patienten mit einer Zykluslänge über 1000 ms 52,5 ± 58,1 ms ausmachte ($P < 0,01$). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war ebenfalls signifikant ($P < 0,001$). Diese beiden Gruppen mit unterschiedlicher Zykluslänge unterschieden sich nicht im Hinblick auf die SACT, die 94,0 ± 17,9 ms bzw. 73,4 ± 19,1 ms betrug.

Bei Patienten mit normaler oder pathologischer Sinusknotenfunktion fand sich kein Zusammenhang zwischen der Verlängerung der A_3-A_4 Intervalle gegenüber der spontanen Periodendauer und dem errechneten Wert der SACT.

Während Zone III trat bei denjenigen Fällen mit einer Verkürzung der postextrasystolischen Pausen (Typ VII, Abb. 31, 47) gegenüber Zone II auch eine Verkürzung der A_3-A_4 Intervalle auf.

Einfluß des Stimulationsortes: Der Einfluß des Stimulations- und Ableitungsortes auf den berechneten Wert der SACT wurde bei 13 Patienten untersucht. Bei Stimulation im hohen rechten Vorhof be-

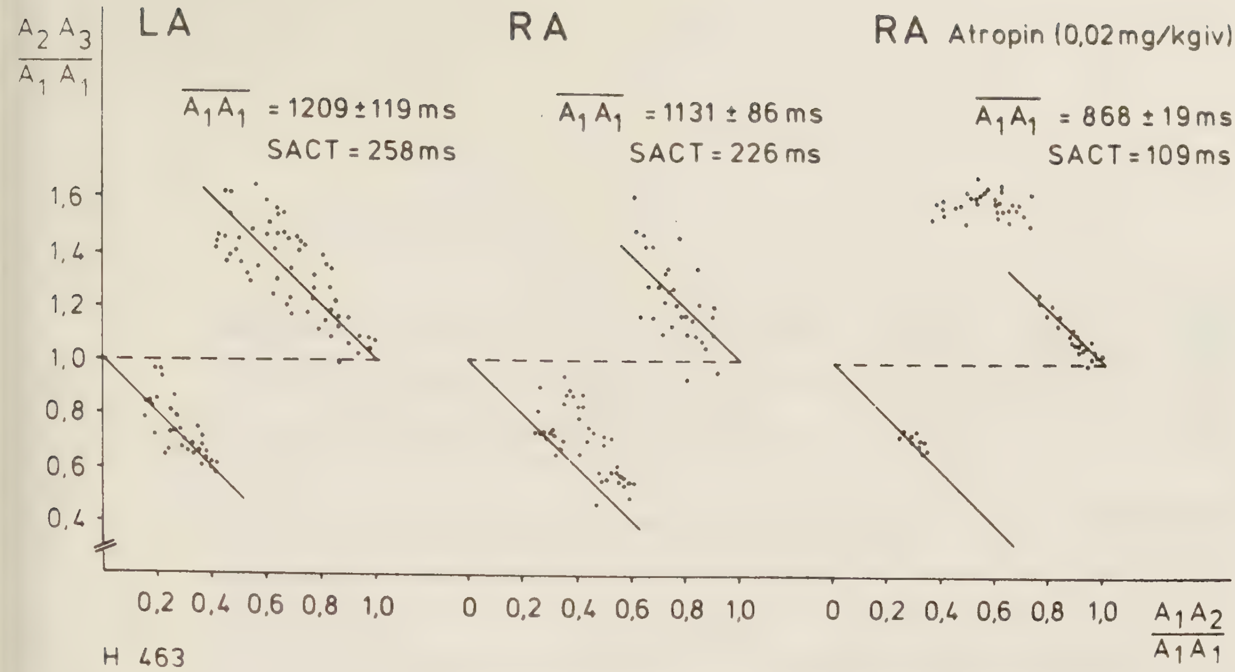


Abb.51: Wirkung unterschiedlicher Stimulationsorte auf den Wert der berechneten sinu-atrialen Leitungszeit. Sowohl bei Stimulation im rechten (RA) als auch im linken Vorhof (LA) Typ II-Muster der postextrasystolischen Pausen. Hieraus läßt sich eine minimale SACT von 258 ms (LA) bzw. 226 ms (RA) berechnen. Bei kürzeren Kopplungsintervallen plötzliche Verkürzung der postextrasystolischen Pausen. Die Länge des A_1A_3 Zyklus ist gleich der spontanen Periodendauer (komplette Interpolation oder Sinusknoteneintrittsblock)(LA) oder aber gering länger (inkomplette Interpolation (RA). Nach Gabe von Atropin Abnahme der spontanen Periodendauer (A_1A_1). Deutliches Plateau, wobei die Werte am Übergang von den kompensatorischen zu den nicht-kompensatorischen Zyklen eine abrupte Verlängerung erkennen lassen (Typ VI). Berechnete SACT: 109 ms.

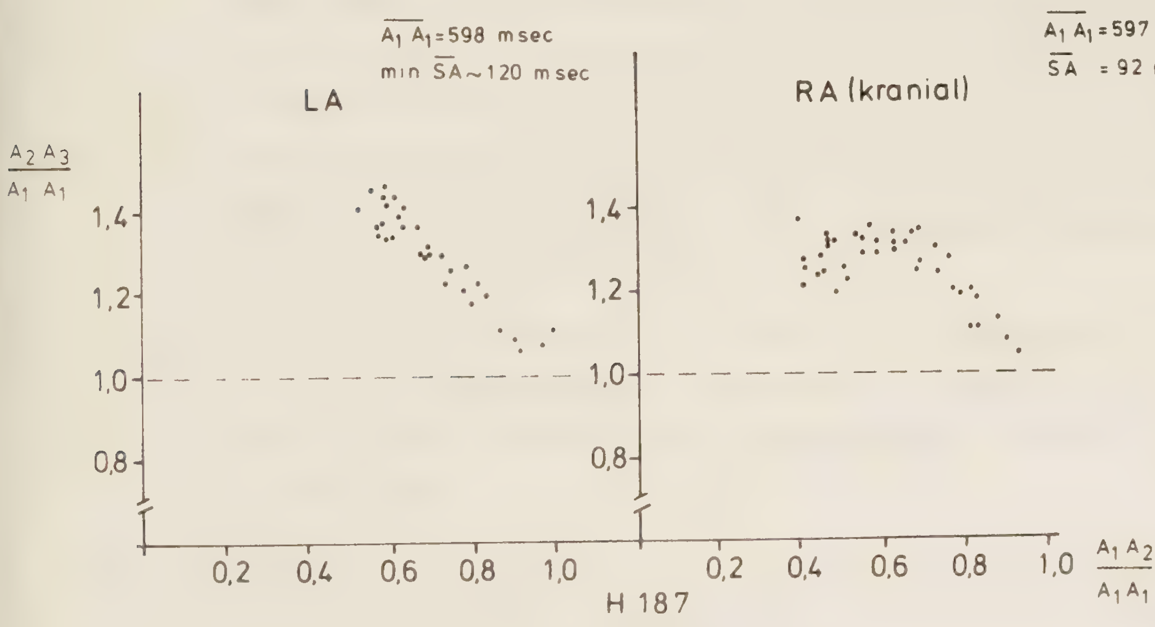


Abb.52: Einfluß des Stimulationsortes auf den berechneten Wert der sinu-atrialen Leitungszeit. Bei Stimulation im linken Vorhof Typ II-Verhalten. Die minimale SACT beträgt 120 ms. Dagegen bei Stimulation im rechten hohen Vorhof biphasisches Muster der postextrasystolischen Pausen. SACT:92 ms.

trug die mittlere SACT 127,2 ± 51,3 ms, während sie bei Stimulation im linken Vorhof oder im Koronarsinus um durchschnittlich 37,5 ms länger war (164,7 ± 41,2 ms, P < 0,0005) (Abb. 49, 50).

Bei zwei Patienten fand sich eine kontinuierliche Verlängerung der postextrasystolischen Pausen ohne Plateau-Zone (Typ II) sowohl bei Stimulation und Ableitung im hohen rechten Vorhof als auch im linken Vorhof (Abb. 51). Bei einem Kopplungsintervall von etwa 0,62 der spontanen Periodendauer kam es im rechten Vorhof zu einer abrupten Verkürzung der postextrasystolischen Pausen. Die Summe von Kopplungsinterval und postextrasystolischer Pause war gering länger als die spontane Periodendauer. Dies ist als Ausdruck eines Sinusknoteneintrittsblockes (Interpolation, vgl. Kapitel 3,6) zu werten. Bei Stimulation im linken Vorhof fand sich ein ähnliches Verhalten; der Übergang zwischen den kompensatorischen Zyklen und der Zone mit Sinusknoteneintrittsblock war nach links verschoben. Eine exakte Angabe der SACT ist nicht möglich. Jedoch kann eine minimale SACT berechnet werden. Diese war bei Stimulation im linken Vorhof mit 258 ms deutlich länger als im rechten Vorhof (226 ms). Nach Gabe von Atropin konnte eine Plateauzone abgegrenzt werden, wobei sich die postextrasystolischen Pausen abrupt verlängerten (Typ VI). Zusätzlich fand sich bei sehr kurzen Kopplungsintervallen eine komplette Interpolation.

Bei einem Patienten wurde bei Stimulation und Ableitung im linken Vorhof eine kontinuierliche Verlängerung der postextrasystolischen Pausen, jedoch im rechten Vorhof eine typische Plateauzone beobachtet (Abb. 52).

Der Einfluß einer Änderung des Stimulations- und Ableitungsortes innerhalb des rechten Vorhofes auf den Wert der SACT wurde bei 23 Patienten untersucht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der SACT beim Vergleich von hohem rechten Vorhof und lateralem basalem rechten Vorhof als Stimulations- und Ableitungsort

(SACT im hohen rechten Vorhof: 99,8 ± 30,6 ms, im basalen rechten Vorhof 98,0 ± 32,8 ms). Bei einem Patienten konnte ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen sowohl bei Stimulation im hohen als auch im basalen Vorhof registriert werden.

Reproduzierbarkeit: Die Reproduzierbarkeit bei kurz aufeinander folgender Wiederholung der Stimulation während der gleichen Untersuchung wurde bei 15 Patienten untersucht. Hierbei fand sich eine signifikante Korrelation der spontanen Periodendauer A_1-A_1 (R = 0,987) als auch der berechneten SACT (Abb. 53, R = 0,969). Die Werte der spontanen Periodendauer waren bei der zweiten Messung durchschnittlich um 0,24 ± 4,8 %, bei der Berechnung der SACT um durchschnittlich 3,5 ± 7,6 % länger als bei der ersten Stimulationsserie.

Bei zehn Patienten wurde die Untersuchung nach durchschnittlich 7,5 ± 6,8 Monaten aufgrund unterschiedlicher klinischer Indikationen wiederholt. Es fand sich eine gute Übereinstimmung der Mittelwerte, wobei jedoch im Einzelfall deutliche Abweichungen beobachtet werden konnten. Tab. 6 gibt die entsprechenden Mittelwerte und die Korrelationskoeffizienten bei Berechnung einer linearen Regressionsgleichung an.

Altersabhängigkeit: Eine Abhängigkeit vom Alter der Patienten fand sich weder bei den Normalpersonen noch bei den übrigen Patienten ohne klinisch manifeste Sinusknotenerkrankung (Abb. 54). Dagegen ließen die Patienten mit Sinusknotendysfunktion einen Trend zu längeren Werten der SACT mit höherem Alter erkennen, was auf die höhere Morbidität und möglicherweise das fortgeschrittenere Krankheitsstadium in diesen Altersgruppen zu beziehen sein dürfte.

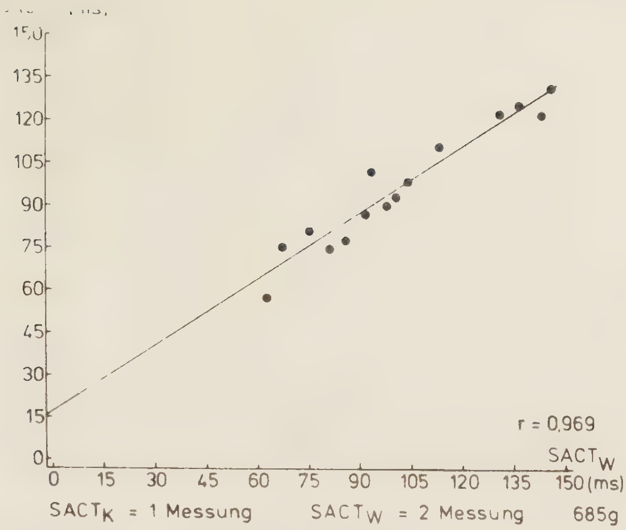


Abb. 53: Vergleichende Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit. Gute Übereinstimmung der SACT bei der 1.Messung ($SACT_K$) und bei Wiederholung ($SACT_W$) während der gleichen Untersuchung. Korrelationskoeffizient r= 0,969 .

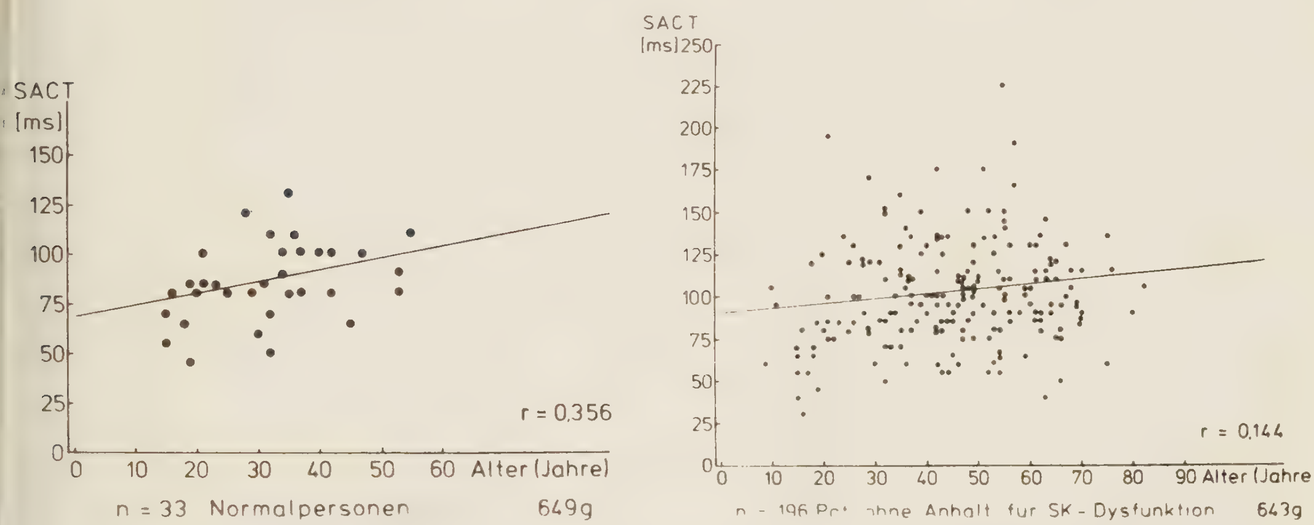


Abb.54: Abhängigkeit der sinu-atrialen Leitungszeit (SACT) vom Alter bei 33 Normalpersonen (Regressionsgleichung SACT=0,61 (Alter)+68,1 Korrelationskoeffizient r=0,356) und bei 196 Patienten ohne Anhalt für Sinusknotendysfunktion (Regressionsgleichung SACT=0,272(Alter)+90,8 Korrelationskoeffizient r = 0,144).

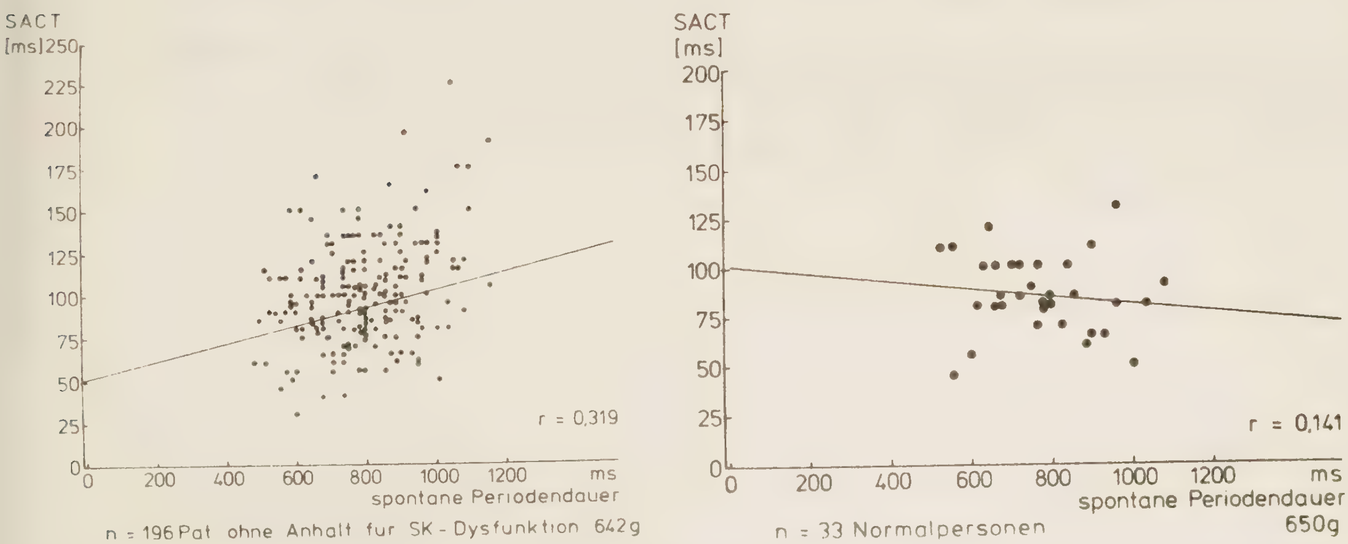


Abb.55: Abhängigkeit der sinu-atrialen Leitungszeit von der spontanen Periodendauer bei 33 Normalpersonen (Regressionsgleichung SACT= 0,067(Period)+50,2 Korrelationskoeffizient r=0,141) und bei 196 Patienten ohne Anhalt für Sinusknotendysfunktion (Regressionsgleichung SACT=-0,02(Period)+102,2 Korrelationskoeffizient r= 0,319).

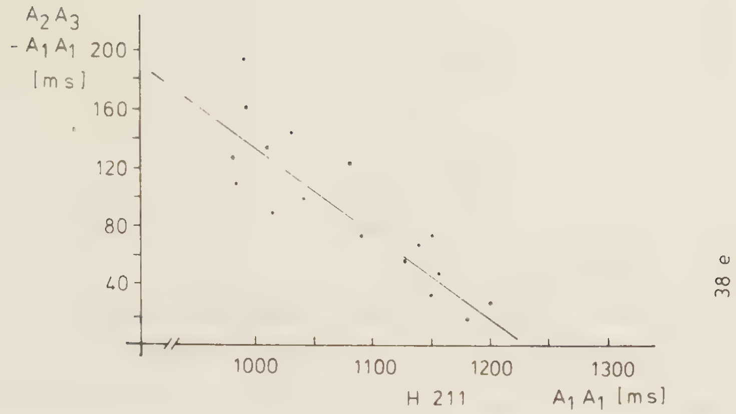


Abb.56: Abhängigkeit der sinu-atrialen Leitungszeit (als $A_2A_3 - A_1A_1$ dargestellt) von der vorangehenden spontanen Periodendauer (A_1A_1) bei einem Patienten mit ausgeprägter Sinusarrhythmie. Mit abnehmender spontaner Periodendauer nimmt die berechnete sinu-atriale Leitungszeit scheinbar ab (siehe Text).

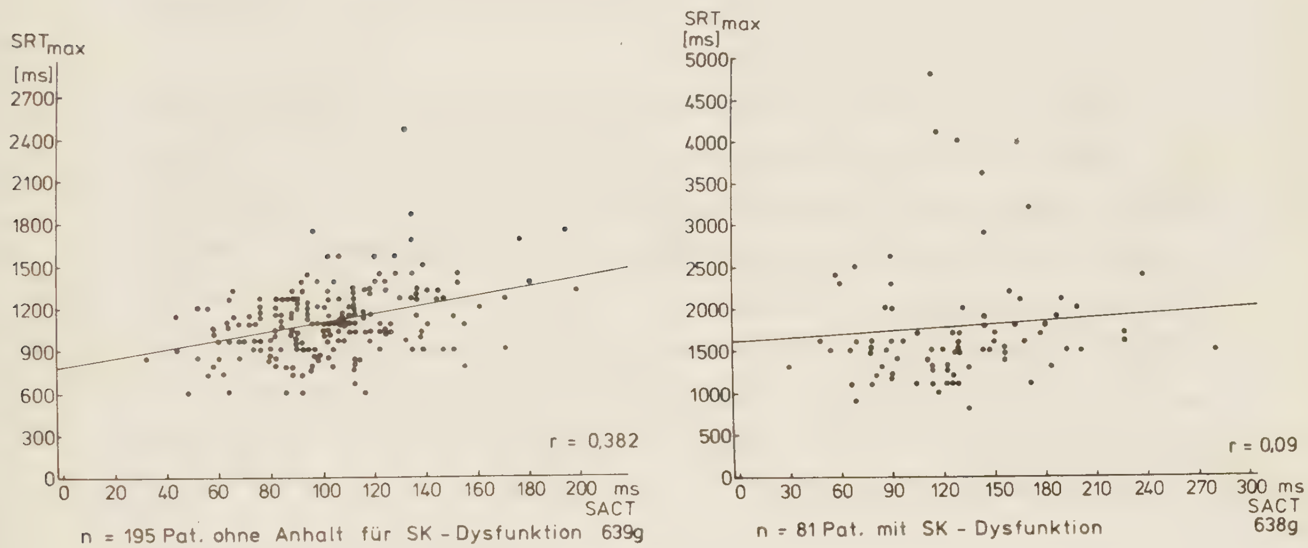


Abb.57: Korrelation zwischen maximaler Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}) und sinu-atrialer Leitungszeit (SACT) bei 195 Patienten ohne (links) und 81 Patienten mit (rechts) Sinusknotendysfunktion. In beiden Gruppen findet sich eine geringe, jedoch nicht signifikante Zunahme beider Parameter.

Abhängigkeit von der spontanen Periodendauer: Auch die Analyse der SACT in Abhängigkeit von der spontanen Periodendauer (A_1-A_1) ergab weder bei Normalpersonen noch bei den übrigen Patienten mit klinisch normaler Sinusknotenfunktion eine signifikante Abhängigkeit (Abb. 55).

Berechnete man dagegen die SACT auf einer Schlag-zu-Schlag-Basis, indem man jeweils aus der postextrasystolischen Pause und der vorangehenden spontanen Periodendauer einen Wert errechnete, so fand sich bei Patienten mit ausgeprägter Sinusarrhythmie eine zunehmende Verkürzung des berechneten Wertes der SACT bei längeren Periodendauern (Abb. 56).

Relation zwischen SRT und SACT: Eine intakte retrograde sinuatriale Leitung ist eine wichtige Voraussetzung für eine ausreichende Depression des Sinusknotens während hochfrequenter Stimulation. Um eine mögliche Abhängigkeit dieser Parameter zu prüfen, wurden SRT und SACT verglichen (Abb. 57). Es zeigte sich, daß sowohl bei Patienten mit klinisch normaler als auch abnormer Sinusknotenfunktion mit steigender SACT auch die SRT zunahm. Der Korrelationskoeffizient war jedoch in beiden Gruppen ausgesprochen niedrig.

3.4 Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit mittels kontinuierlicher Vorhofstimulation

Kürzlich schlug NARULA (1977) eine Methode vor, die mittels kontinuierlicher Vorhofstimulation eine Ermittlung der Sinusknotenerholungszeit ermöglicht. Hierzu wird der rechte Vorhof knapp oberhalb der spontanen Frequenz etwa achtmal stimuliert. Unter der Annahme, daß zumindestens die letzten Erregungen den Sinusknoten retrograd depolarisieren, setzt sich die erste Pause nach Beendigung der Stimulation aus der retrograden Leitungszeit zum Sinusknoten, der Zyklusdauer des Sinusknotens und der anschließenden

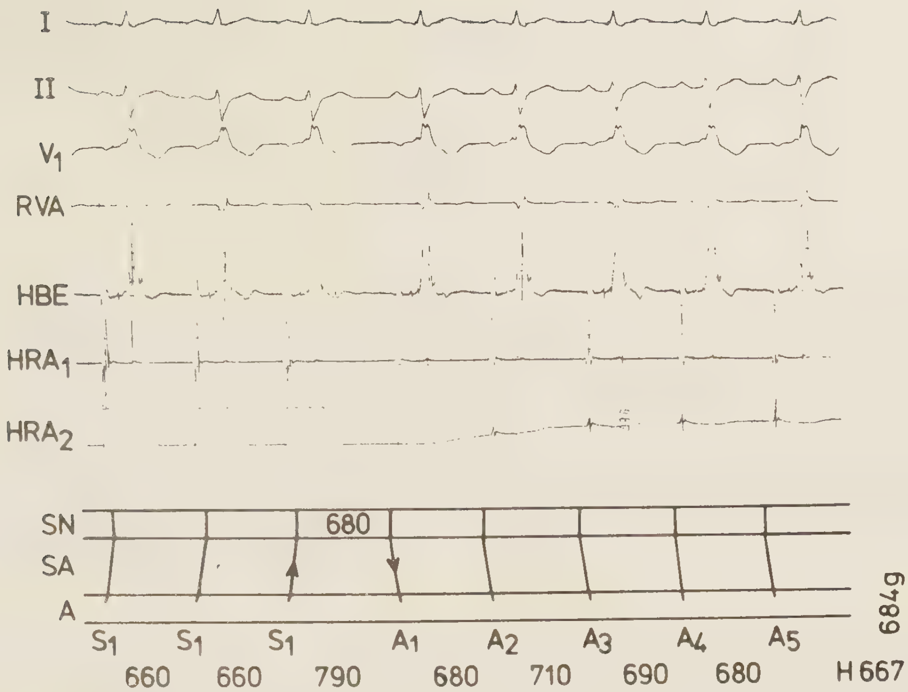
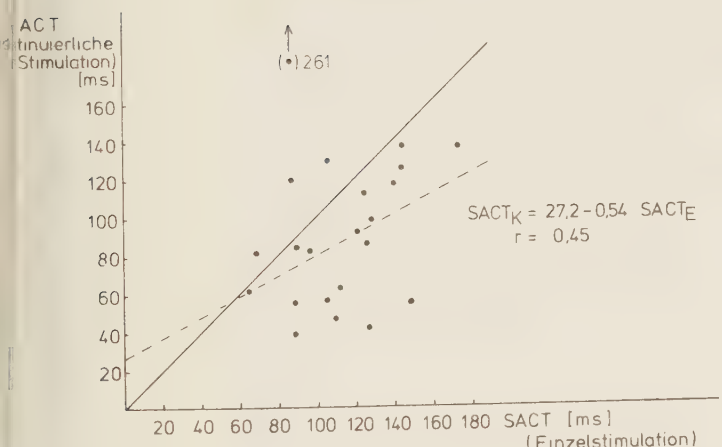


Abb.58: Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit (SACT) durch kontinuierliche Vorhofstimulation. Der rechte Vorhof wird während 8 Zyklen mit einer Frequenz stimuliert, die knapp oberhalb der spontanen Periodendauer liegt. Nach Abstellen der Stimulation tritt eine Pause von 790 ms auf. Anschließend folgen kürzere Zyklen. Unter der Annahme, daß die vom Vorhof ausgehende Erregung den Sinusknoten retrograd erreicht und depolarisiert, setzt sich der Zyklus nach Beendigung der Stimulation aus folgenden Intervallen zusammen:1.retrograde sinu-atriale Leitungszeit,2.spontane Periodendauer des Sinusknotens,3. antegrade sinu-atriale Leitungszeit. Die SACT läßt sich aus der Differenz des S_1-A_1 Intervalls und der spontanen Periodendauer berechnen.Die einfache SACT wird nach Division durch zwei erhalten. Die Berechnung erfolgt unter der Annahme, daß die Zykluslänge des Sinusknotens nach Stimulation gleich der spontanen Periodendauer ist.



b.59: Vergleich der programmierten Einzelstimulation und der kontinuierlichen Vorhofstimulation zur Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit bei 23 Patienten.Bei einem Teil der Patienten stimmen die mit beiden Methoden erhlatenen Werte überein. In anderen Fällen weichen die Werte jedoch erheblich von der Identitätsgraden ab (durchgezogene Linie), wobei die SACT-Werte bei Einzelstimulation länger sind als bei kontinuierlicher Stimulation.

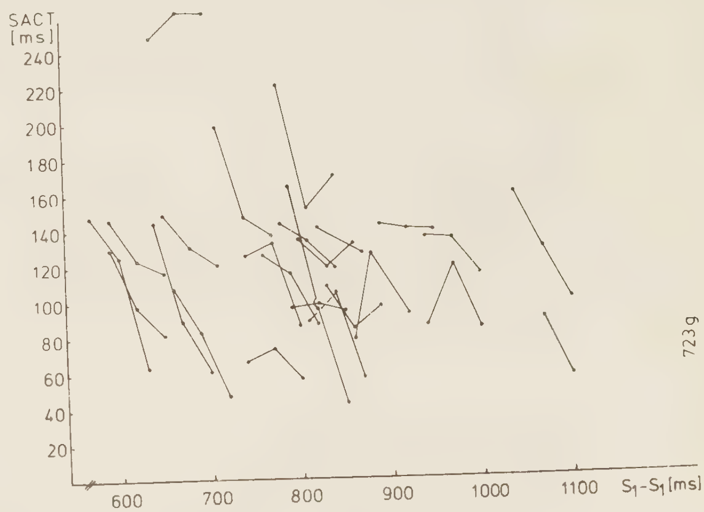


Abb.60: Einfluß der Stimulationsfrequenz auf die Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit mit kontinuierlicher Vorhofstimulation. Bei zunehmender Frequenz (kürzeres S_1S_1) der Stimulation in den meisten Fällen Zunahme der berechneten SACT.

antegraden Leitungszeit zusammen (Abb. 58). Sofern keine Änderung der Sinusknotenautomatie als Folge der Vorhofstimulation auftritt, kann die sinu-atriale Leitungszeit in ähnlicher Weise wie bei dem von STRAUSS u. Mitarb. (Kapitel 3.3) vorgeschlagenen Verfahren durch Abzug der spontanen Periodendauer von der Post-Stimulationspause berechnet werden.

Die Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung beider Methoden bei 23 Patienten sind in Abb. 59 dargestellt. Hierzu wurde einmal die programmierte atriale Einzelstimulation, andererseits die kontinuierliche atriale Stimulation mit drei unterschiedlichen Frequenzstufen durchgeführt. Die niedrigste Stimulationsfrequenz lag knapp oberhalb der spontanen Periodendauer; zusätzlich wurde mit zwei um je 30 ms verkürzten Intervallen stimuliert. Die mittlere mittels programmierter Einzelstimulation bestimmte SACT betrug 115 ± 27,9 ms; nach kontinuierlicher atrialer Stimulation errechnete sich auf der niedrigsten Frequenzstufe eine mittlere SACT von 99 ± 47,3 ms, auf der nächsthöheren Frequenzstufe von 118 ± 38,3 ms und bei der um insgesamt 60 ms verkürzten Periodendauer ein Wert von 136 ± 42,7 ms. Bei Vergleich beider Verfahren ergab sich folgende Regressionsgleichung: $SACT_{(kontinuierl.)} = 0{,}54\ (SACT_{(Einzelst.)}) + 69{,}7$ ms. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,45. (Bei dieser Berechnung wurde ein Fall nicht berücksichtigt, bei dem die Werte der kontinuierlichen Stimulation um ein Vielfaches von den übrigen Befunden abwichen).

Abb. 60 zeigt das individuelle Verhalten der mit kontinuierlicher Stimulation bestimmten SACT in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz bzw. der entsprechenden Periodendauer. Es fand sich bei der Mehrzahl der Fälle eine teilweise erhebliche Verlängerung der SACT mit steigender Stimulationsfrequenz. Nur bei wenigen blieb der Wert der SACT konstant oder verkürzte sich sogar etwas.

Die auf die erste Pause nach Stimulation (S_1-A_1) folgenden Intervalle (Abb. 58) waren teilweise gering gegenüber der spontanen Periodendauer verlängert; sie glichen sich innerhalb von 1 bis 3 Zyklen an den Ausgangswert an. Oder aber sie entsprachen praktisch sofort der Ausgangsfrequenz.

3.5 Diskussion zur Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit

Die Berechnung der SACT aus der Länge der postextrasystolischen Pause und der spontanen Periodendauer (STRAUSS u. Mitarb. 1973) oder der Länge der Pause nach kontinuierlicher Vorhofstimulation (NARULA 1977) stellt ein indirektes Verfahren zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion dar. Die Länge der Pause nach Einzelstimulation oder nach kontinuierlicher Stimulation wird jedoch nicht nur von der sinu-atrialen Leitung, sondern auch von der Sinusknotenautomatie und verschiedenen anderen Faktoren wie intraatriale Leitungszeit bestimmt.

Die Annahme, daß die Länge des Sinusknotenzysklus nach vorzeitiger Einzelstimulation der spontanen Periodendauer entspricht (STRAUSS u. Mitarb. 1973), trifft sicherlich nicht ganz zu. Nach vorzeitiger Stimulation beobachtet man einen depressiven Effekt auf die Sinusknotenautomatie (BONKE u. Mitarb. 1969, 1971, KLEIN u. Mitarb. 1973). Der zu Grunde liegende Mechanismus ist nicht ganz klar. Artifizielle Stimulation des Vorhofes führt zu einer Zunahme des extrazellulären Kaliumgehaltes und somit zu einer Abnahme der Phase-4-Depolarisation, einer Abnahme des Membranruhepotentials und der Amplitude des Aktionspotentials (LU u. Mitarb. 1965, LANGE 1965, MUSSO u. VASSALLE 1975). Verschiedene Lokalisationen innerhalb des Sinusknotens sollen unterschiedliche Grade der spontanen Aktivität und eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Azetylcholin besitzen (BOUMAN u. Mitarb. 1968).

Eine vorübergehende Unterdrückung des dominierenden Schrittmacherzentrums führt dazu, daß eine andere Zellgruppe im Sinusknoten die führende Rolle übernimmt. Diese Verlagerung des Schrittmacherzentrums ("pacemaker shift") ist von verschiedenen Autoren am isolierten Sinusknotenpräparat beobachtet worden (BONKE u. Mitarb. 1969, 1971, BOUMAN u. Mitarb. 1968, KLEIN u. Mitarb. 1973). Der direkte

Nachweis eines "pacemaker shift" beim Menschen ist nicht möglich. STEINBECK u. LÜDERITZ (1977) beobachteten plötzliche Änderungen der Konfiguration der rechtsatrialen Potentiale. Sie führten diese Änderungen auf eine andersartige Erregung des rechten Vorhofes als mögliche Folge einer Verlagerung des Schrittmacherzentrums zurück.

Die vorzeitige Erregung des Sinusknotens kann jedoch nicht nur eine Depression der Automatie bewirken; vielmehr kommt es auf Grund des "pacemaker shift" auch zu einer Abnahme der sinu-atrialen Leitungszeit (STRAUSS u. WALLACE 1976), da sich das Schrittmacherzentrum zum Randgebiet des Sinusknotens verlagert.

Ein anderer Faktor, der die Länge und das Muster der postextrasystolischen Pausen bestimmt, ist die relative Refraktärzeit des perinodalen Gewebes, die relativ lang ist. Die volle Wiederherstellung der Erregbarkeit ist w eniger vom Membranpotential als vielmehr von der Zeit abhängig (STRAUSS u. BIGGER 1971). Eine vorzeitig in den Sinusknoten gelangende Erregung wird daher um so langsamer retrograd geleitet, je früher sie einfällt(KLEIN u. Mitarb. 1973, STRAUSS u. GEER 1977).

Beim Menschen ist es nicht ohne weiteres möglich, festzustellen, inwieweit die genannten Mechanismen die Länge der postextrasystolischen Pause beeinflussen. Man kann allenfalls anhand der folgenden Zyklen (A_3-A_4, etc.) indirekte Rückschlüsse auf das Verhalten des Sinusknotens ziehen. Zudem können zusätzliche Informationen aus der Formanalyse der postextrasystolischen Pausen gewonnen werden, wenn sie in üblicher Weise gegen das Kopplungsinterval aufgetragen werden (Abb. 31).

Auf Grund der dargestellten experimentellen Befunde sind folgende Reaktionen des Sinusknotens möglich (Abb. 61):

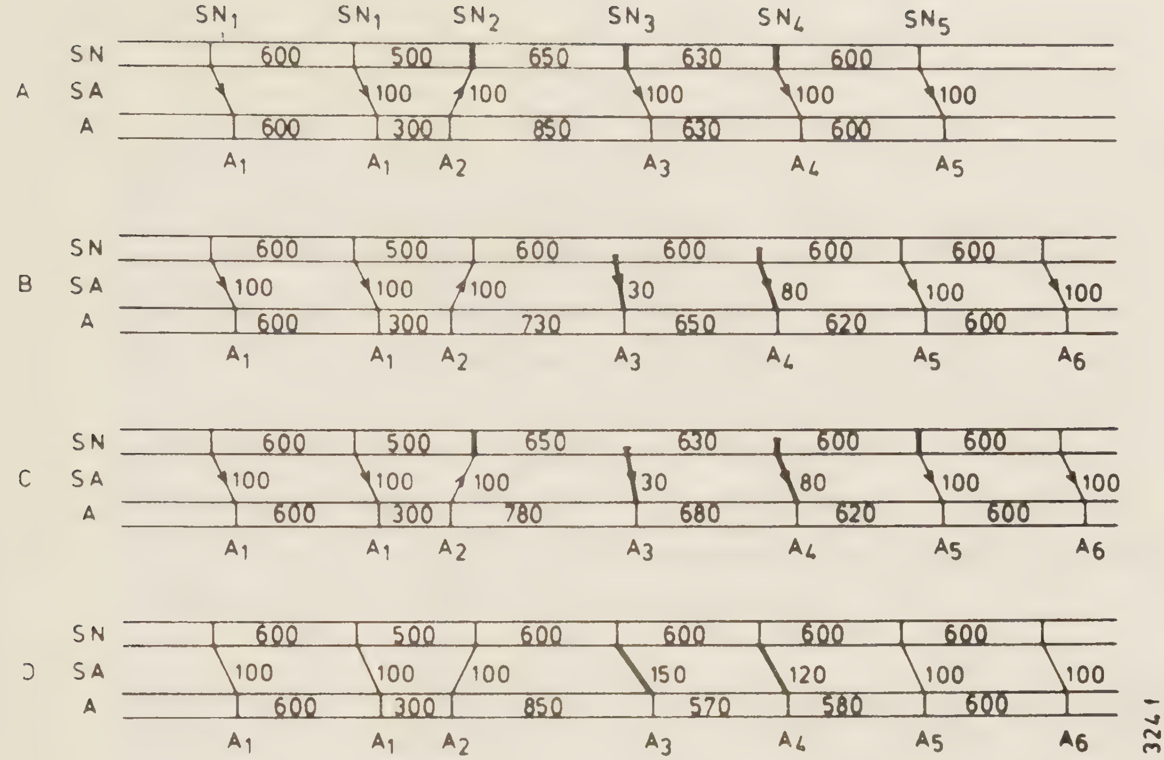


Abb.61: Leiterdiagramm zur schematischen Darstellung der verschiedenen Möglichkeiten der Beeinflussung der Sinusknotentätigkeit durch vorzeitige atriale Depolarisation. Von oben nach unten sind dargestellt:SN=Sinusknoten;SA=Sinu-atriale Grenzregion;A"Vorhof.

A: BEEINFLUSSUNG DER AUTOMATIE: Sofern durch die vorzeitige Erregung des Sinusknotens die Spontanentladung verzögert wird, führt dies zu einer Verlängerung des A_2A_3 Zyklus.Bleibt diese Verlängerung bestehen und bildet sich erst allmählich zurück, sind auch die folgenden Zyklen länger als die spontane Periodendauer.Dieser Effekt, der bei der Berechnung der sinu-atrialen Leitungszeit nicht berücksichtigt werden kann, führt zu einer Überschätzung der "wahren " SACT.

B : PACEMAKER SHIFT: Durch die vorzeitige Erregung des Sinusknotens kann es zu einer Verlagerung des Schrittmacherzentrums innerhalb des Sinusknotens kommen, so daß die antegrade sinu-atriale Leitungszeit abnimmt.Dies führt zu einer Unterschätzung der "wahren" SACT bei Spontanrhythmus. Bildet sich diese Verlagerung des Schrittmacherzentrums allmählich zurück, kommt es zu einer vorübergehenden Verlängerung der auf die postextrasystolische Pause folgenden Zyklen.

C : DEPRESSION und PACEMAKER SHIFT: Sofern beide Mechanismen vorliegen (A und B), kommt es zu ähnlichen Effekten mit Verlängerung der auf die postextrasystolische Pause folgenden Intervalle.

D : VRELÄNGERUNG DER ANTEGRADEN LEITUNGSZEIT: Theoretisch könnte auch die antegrade sinu-atriale Leitungszeit durch den vorzeitigen Stimulus beeinflußt werden im Sinne einer nachwirkenden Verlängerung der Refraktärität. Als Folge käme es zu einer Verkürzung der nachfolgenden Zyklen.

Die vorzeitige Erregung des Sinusknotens kann zu einem depressiven Effekt auf die SK-Automatie führen (Abb. 61 A). Eine hieraus resultierende Verlängerung der Zykluslänge des Sinusknotens kann über mehrere Zyklen bestehen bleiben. Dies würde sich in einer Verlängerung des A_3-A_4 Intervalls und eventuell weiterer Intervalle äußern. Bei der Berechnung der SACT käme es zu einer Überschätzung der wahren SACT, da von der Länge der postextrasystolischen Pause die spontane Periodendauer und nicht der verlängerte Sinusknotenzyklus (SN_2-SN_3) abgezogen wird.

Andererseits kann sich auch das Schrittmacherzentrum innerhalb des Sinusknotens verlagern ("pacemaker shift"), so daß der Abstand zum Vorhof und somit die antegrade sinu-atriale Leitungszeit abnehmen (STRAUSS u. WALLACE 1976). Bei allmählicher Rückverlagerung des Schrittmacherzentrum innerhalb des Sinusknotens käme es dann zu einer vorübergehenden Verlängerung von A_3-A_4 und möglicherweise noch späterer Intervalle (Abb. 61 B).

Normalerweise muß damit gerechnet werden, daß eine Verzögerung der Spontanentladung und ein "pacemaker shift" gleichzeitig auftreten (Abb. 61 C). Beides führt dann zu einer Verlängerung der auf die postextrasystolische Pause folgenden Zyklen.

Bei vorzeitigen Stimuli wird gelegentlich auch eine Verkürzung der Sinusknotenzykluslänge beobachtet (KLEIN u. Mitarb. 1973a). Eine sich allmählich wieder zurückbildende Verkürzung der Sinusknotenzykluslänge müßte sich in Form einer Verkürzung des A_3-A_4 Intervalles äußern, sofern die antegrade Leitungszeit konstant bleibt. Eine Verkürzung des A_3- A_4 Intervalls könnte theoretisch auch dadurch zustande kommen, daß die antegrade sinu-atriale Leitungszeit nach einem vorzeitigen Stimulus vorübergehend zu nimmt (Abb. 61 D).

Die Befunde zum Verhalten der A_3- A_4 Intervalle (Tab.8) haben eine signifikante Verlängerung dieser Intervalle während der Zone des Sinusknoten-Reset (Zone II) ergeben. Die durchschnittliche Verlängerung betrug 20 bis 30 ms. Welcher der in Abb.61 diskutierten Mechanismen hierfür in Frage kommt, läßt sich anhand der klinischen Daten nicht entscheiden. Die tierexperimentellen Untersuchungen lassen jedoch vermuten, daß sowohl eine Änderung der Sinusknotenautomatie als auch ein "pacemaker shift" eine Rolle spielen dürften. Zumindestens läßt sich aus diesen Befunden schließen, daß die Bestimmung der SACT mit der programmierten Einzelstimulation in manchen, wenn nicht sogar allen Fällen zu einer Überschätzung der "wahren" SACT führt.

Unterschiede im berechneten Wert der SACT könnten lediglich durch unterschiedliche Reaktion im Automatieverhalten des Sinusknotens bedingt sein. Dies kann jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, da zwischen der Länge der A_2-A_3 Zyklen und derjenigen der A_3-A_4 Zyklen keine Beziehung bestand. Das Ausmaß der A_3-A_4 Verlängerung war bei 48 Patienten mit einer berechneten SACT unter oder über 120 ms identisch. Die A_3-A_4 Intervalle waren jedoch bei Patienten mit einer spontanen Zykluslänge über 1000 ms im Vergleich zu solchen mit einer Zykluslänge unter 1000 ms deutlich länger (Tab. 8).

Eine plötzliche Verlängerung der A_3-A_4 Intervalle bei zunehmend kürzerem Kopplungsintervall markiert den Augenblick, in dem der Sinusknoten durch die retrograd geleitete Erregung depolarisiert wird oder zumindestens elektrotonisch beeinflußt wird. Die Identifizierung dieses Zeitpunktes kann von Bedeutung sein, wenn die A_2-A_3 Intervalle kein eindeutiges Plateau erkennen lassen und gleichzeitig auch der "Abknickpunkt" nicht exakt bestimmt werden kann.

Die in der Mehrzahl kürzeren Werte der SACT nach kontinuierlicher Vorhofstimulation (NARULA 1977) sprechen dafür, daß möglicherweise mit dieser Methode ein weniger depressiver Effekt auf den Sinusknoten ausgeübt wird. Hinzu kommt, daß im Gegensatz zur programmierten Einzelstimulation keine retrograde Leitungsverzögerung bei der kontinuierlichen Stimulation zu erwarten ist.

Andererseits kann eine fälschliche Verkürzung der SACT nach kontinuierlicher Vorhofstimulation durch eine "Aktivierung" des Sinusknotens ("overdrive excitation", VASSALLE u. Mitarb. 1976) nicht ausgeschlossen werden. VASSALLE u. Mitarb. (1976 a,b) stellten fest, daß in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer und -frequenz sowohl eine "overdrive suppression" als auch eine "overdrive excitation" idioventrikulärer Schrittmacherzellen auftreten kann. Eine Stimulationsfrequenz, die knapp oberhalb der spontanen Frequenz lag, führte im allgemeinen zu einer "overdrive excitation", während höhere Frequenzen zu einer "overdrive suppression" führten. Die Art der Reaktion hing von der Dauer der Stimulation ab; eine kurze Stimulationsdauer bewirkte eine "overdrive excitation", dagegen eine lange Stimulationsdauer eine "overdrive suppression". Die für das Phänomen der "overdrive excitation" verantwortlichen Faktoren sind unbekannt. Zunächst einmal könnte vermutet werden, daß durch die Stimulation sympathische Nervenfasern zur Abgabe von Katecholaminen gereizt würden. Hiergegen sprach aber der Befund, daß nur effektive Stimuli, die also die Ventrikel erregten, zu einer "overdrive excitation" führten. Stimuli, die in die effektive Refraktärzeit der Ventrikel fielen, hätten ebenso zu einer Reizung sympathischer Nerven führen müssen (VASALLE u. Mitarb. 1976 a, b). Prinzipiell lassen sich jedoch erhöhte Spiegel zirkulierender Katecholamine nicht ausschließen, da alle Versuchstiere vorher operiert worden waren. Ähnliche Befunde zum Phänomen des "overdrive excitation" wurden auch von LANGE (1965) am Sinusknoten bei atrialer Stimulation berichtet.

Die Tatsache, daß nach Beendigung der kontinuierlichen Vorhofstimulation nach NARULA (1977) die auf die erste Pause folgenden Intervalle oft etwas länger als die erste Pause waren, spricht dafür, daß auch die kontinuierliche Vorhofstimulation mit niedrigen Frequenzen einen geringen depressiven Effekt auf den Sinusknoten hat. Somit erscheint das diskutierte Phänomen der "overdrive excitation" eher unwahrscheinlich.

Das Auftreten nicht-kompensatorischer Pausen wird als Zeichen einer Sinusknotendepolarisation durch den vorzeitigen Stimulus interpretiert (STRAUSS u. Mitarb. 1973). Untersuchungen am isolierten Vorhof haben jedoch ergeben, daß die Sinusknotenaktivität auch elektrotonisch beeinflußt werden kann (BONKE 1973, MILLER u. STRAUSS 1974, STEINBECK u. Mitarb.1976,1977a,b). Sobald die retrograd vom Vorhof kommende Erregung bis auf etwa 0,5 mm an das eigentliche Schrittmacherzentrum des Sinusknotens gekommen ist, können elektrotonische Effekte bereits wirksam werden (STEINBECK u. Mitarb. 1977, BONKE 1973). Der Übergang von einem kompensatorischen zu einem nicht-kompensatorischen Vorhofintervall ist durch eine vorzeitige Erregung latenter Schrittmacherzellen gekennzeichnet, die die "wahren" Schrittmacherzellen elektrotonisch beeinflussen. Dementsprechend dürfte die SACT, die indirekt aus der Länge der postextrasystolischen Pause und der spontanen Periodendauer berechnet wird, nicht die Zeit für die Impulsleitung zwischen Vorhof und dominierendem Schrittmacher im Sinusknoten, sondern zu benachbarten latenten Schrittmacherzellen darstellen (STEINBECK u. Mitarb.1976,1977a,b). Somit muß mit einer Unterschätzung der wahren SACT gerechnet werden, was dann von Bedeutung ist, wenn die SACT anhand des Abknickpunktes zwischen kompensatorischen und nicht-kompensatorischen Zyklen bestimmt wird. Andererseits kommt es bei Bestimmung der SACT aus den Werten während der Plateauzone, also bei kürzeren Kopplungsintervallen, zu einer Überschätzung der wahren SACT, sofern ein "pacemaker shift" auftritt.

Die Annahme, daß antegrade und retrograde sinu-atriale Leitungszeit übereinstimmen, trifft sicherlich nicht zu, da vor allem bei sehr frühen Stimuli die retrograde Leitungszeit erheblich zunimmt (BONKE u. Mitarb. 1969, KLEIN u. Mitarb. 1973, SANO u. YAMAGISHI 1965, STRAUSS u. GEER 1977). Dagegen berichteten STEINBECK u. Mitarb.(1977b), daß die Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung in retrograder Richtung höher sei als in antegrader Richtung. Auf jeden Fall stellt die berechnete SACT das arithmetische Mittel von antegrader und retrograder Leitungszeit dar. Einzelne Autoren sind daher der Auffassung, daß nur eine gesamte SACT angegeben werden sollte (STRAUSS 1976, ENGEL u. Mitarb. 1973, 1976).

Abweichend vom normalen biphasischen Muster der postextrasystolischen Pausen (Abb. 31) können gelegentlich andere Muster gefunden werden, die deskriptiv als Typ II bis VIII bezeichnet wurden (Abb. 36 bis 45). Die zu Grunde liegenden Mechanismen können beim Menschen nicht weiter untersucht werden. Dennoch lassen sich aus den tierexperimentellen Befunden Rückschlüsse ziehen.

Die als Typ II beschriebene kontinuierliche Verlängerung (Abb. 36) der postextrasystolischen Pausen wurde bereits von STRAUSS u. Mitarb. (1973) beobachtet und als sinu- atrialer Block interpretiert. Selbst sehr frühzeitige Erregungen sollen das dominierende Schrittmacherzentrum im Sinusknoten nicht mehr erreichen, so daß die postextrasystolischen Pausen kompensatorisch bleiben. Für diese Interpretation spricht auch, daß die A_3-A_4 Intervalle gleich der spontanen Periodendauer sind (Tab.8). Dieser Typ der postextrasystolischen Pausen wurde auch bei einem Patienten nach Gabe von Atropin beobachtet, das die sinu-atriale Leitungszeit verbessert (BISSETT u. Mitarb. 1976, BREITHARDT u. Mitarb. 1976) (Abb. 37). Zudem wurde bei allen Patienten der übliche depressive Effekt einer hochfrequenten atrialen Stimulation auf den Sinusknoten beobachtet, was eine komplette Eintrittsblockierung der Erregung in den Sinusknoten ausschließt. Die

spontane Periodendauer der meisten Patienten mit diesem Typ der postextrasystolischen Pausen war mit 681,5 ± 99,6 ms relativ kurz. Andererseits war die effektive Refraktärzeit des Vorhofes bei Berücksichtigung dieser kurzen spontanen Periodendauer relativ lang, wenn man die Vergleichszahlen in Tab. 10 berücksichtigt. Eine Plateauzone zur Berechnung der SACT liegt zwar nicht vor; dennoch läßt sich eine "minimale" SACT errechnen, die mit 163,6 ± 41,8 ms eindeutig außerhalb der Norm lag. Berücksichtigt man die relativ lange Refraktärzeit des perinodalen Gewebes am isolierten Vorhof (STRAUSS u. BIGGER 1972), so ist anzunehmen, daß bei der kurzen spontanen Periodendauer retrograd in den Sinusknoten einfallende Erregungen schon bei geringer Vorzeitigkeit mit erheblicher Verzögerung geleitet werden können. Entweder verlöschen sie auf ihrem Weg in den Sinusknoten (Sinusknoten-Eintrittsblock) oder aber sie werden so langsam geleitet, daß sie allenfalls bei sehr kurzen Kopplungsintervallen unmittelbar vor Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes noch das eigentliche aktive Zentrum im Sinusknoten depolarisieren, ohne daß jedoch noch eine Plateauzone abgrenzbar wäre. Die zu errechnende lange sinu-atriale Leitungszeit dürfte möglicherweise durch dieses funktionelle Verhalten zustande kommen, ähnlich wie bei vorzeitiger Stimulation im A-V Knoten. Ein Beweis, daß bei einem Typ II ein kompletter Eintrittsblock vorliegt, dürfte dann möglich sein, wenn bei noch kürzeren Kopplungsintervallen eine Interpolation beobachtet wird (Abb. 51). Von Interesse wäre auch ein Vergleich der sinu-atrialen Leitungszeiten bei Typ II unter Anwendung der kontinuierlichen Vorhofstimulation (NARULA 1977). Die Beobachtung, daß in einem Fall bei Stimulation im rechten hohen Vorhof ein biphasisches Muster, dagegen im linken Vorhof ein Typ II-Verhalten auftrat (Abb. 52) spricht dafür, daß das Verhältnis Leitungszeit zu effektiver Refraktärzeit des Vorhofes eine Rolle spielt.

Das chaotische Muster (Typ III, Abb. 38) der postextrasystolischen Pausen wurde bisher im Tierexperiment noch nicht beschrieben. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Schwankungen der spontanen Periodendauer dürften jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen, da Patienten mit einem chaotischen Muster keine wesentlich größeren Schwankungen aufwiesen als andere Patienten (BREITHARDT u. Mitarb. 1977). Zu diskutieren sind einmal eine Störung der Sinusknotenautomatie, andererseits eine Störung der sinuatrialen Leitung. Durch Atropin läßt sich dieses Muster in ein normales biphasisches verwandeln (Abb. 39) (BREITHARDT u. Mitarb. 1976), während umgekehrt nach Gabe eines Antiarrhythmikums aus einem biphasischen Muster ein chaotisches entstehen kann (BREITHARDT u. SEIPEL 1976) (Abb. 40). Die diagnostische Bedeutung dieses Verhaltens wird später diskutiert werden (Kapitel 4.2).

Die als Typ IV und V beschriebenen Muster der postextrasystolischen Pausen (Abb. 37, 41, 42) sind möglicherweise dadurch bedingt, daß die retrograd in den Sinusknoten geleitete Erregung während der relativen Refraktärzeit des perinodalen Gewebes zunehmend langsamer geleitet wird. Derartige Beobachtungen am isolierten Sinusknotenpräparat wurden von KLEIN u. Mitarb. (1973) sowie STRAUSS u. GEER (1977) berichtet. Andererseits kann auch eine zunehmende Depression der Sinusknotenautomatie mit "pacemaker shift" eine Rolle spielen. Die A_3-A_4 Intervalle weisen manchmal einen gleichsinnigen Verlauf auf (Abb. 37). Dies dürfte nicht der Fall sein, wenn alleine eine retrograde Leitungsverzögerung während der vorzeitig eintreffenden Erregung verantwortlich wäre.

Ein relativ selten zu beobachtendes Verhalten ist eine abrupte Verlängerung der postextrasystolischen Pausen von einem bestimmten Kopplungsintervall an (Abb. 43, 51). Als Erklärung bietet sich an, daß das eigentliche Schrittmacherzentrum im Sinusknoten in diesem Augenblick erreicht und in erheblichem Maße depressiv beeinflußt wird.

Dies äußert sich auch in einer abrupten Verlängerung der A_3-A_4 Intervalle.

Eine erneute Verkürzung der A_2-A_3 Intervalle bei frühzeitigen Erregungen, ohne daß jedoch diese kürzer als die spontane Periodendauer werden, wird vor allem bei Patienten mit relativ niedriger Herzfrequenz beobachtet (Abb. 31, 47). Die Kriterien eines Sinusknoten-Reentry sind nicht erfüllt (vgl. Kapitel 3.6). Am isolierten Präparat konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Bei sehr frühzeitiger Depolarisation des Sinusknotens kam es zu einer Verkürzung des Aktionspotentials, einem anschließend weniger negativen diastolischen Potential und oft zu einer Verlagerung des Schrittmacherzentrum (KLEIN u. Mitarb. 1973). Dies bewirkte eine Verkürzung der Periodendauer des Sinusknotens während der post-postextrasystolischen Pause.

Bei einem Patienten waren die postextrasystolischen Pausen unabhängig vom Kopplungsintervall des vorzeitigen Stimulus gleich der spontanen Periodendauer (Abb. 46, 47) (BREITHARDT u. Mitarb. 1975 c, MEDVEDOWSKY u. Mitarb. 1976). Als Erklärung bietet sich an, daß in diesem Fall zufällig der Sinusknoten selbst stimuliert wurde. Diese Beobachtung entspricht dem bekannten Muster der sog. Sinusknotenextrasystolen (DORKIN1962, GEIGER u.GOERNER 1945, LANGENDORF u. MINTZ 1946). Kürzlich berichteten SCHEINMAN u. Mitarb. (1976) einen ähnlichen Fall. Sie erklärten dieses Verhalten jedoch durch eine Verlagerung des Schrittmacherzentrums des Sinusknotens zur Peripherie hin, so daß eine ausgeprägte Verkürzung der sinu-atrialen Leitungszeit resultiert. Diese Erklärung berücksichtigt jedoch nicht, daß diese Verlagerung bereits bei sehr langen Kopplungsintervallen auftreten müßte, also zu einem Zeitpunkt, zu dem das Schrittmacherzentrum im Sinusknoten noch nicht von der Erregung erreicht wird. Zudem müßte diese Verlagerung über die gesamte Breite der Vorzeitigkeit hinweg konstant bleiben.

Neben diesen, die Schrittmacherzellen treffenden Effekte der vorzeitigen Stimulation kann auch die Distanz vom Stimulations- und Ableitungsort bis zum Sinusknoten die Berechnung der SACT stören. Mit zunehmender Entfernung vom Sinusknoten nimmt die Länge der postextrasystolischen Pause zu, wodurch der berechnete Wert der SACT verfälscht wird (Abb. 49) (SEIPEL u. Mitarb.1975a, STEINBECK u. Mitarb. 1976, 1977, THEISEN u. Mitarb. 1976, YAMAGUCHI u. MANDEL 1976). Der Einfluß der intraatrialen Leitung läßt sich verringern, wenn der Ableitungsort so nahe wie möglich am Sinusknoten liegt. Als günstigste Position kommt das rechte Herzohr in Frage (Abb. 10), in das ein vierpoliger Elektrodenkatheter so eingeführt wird, daß die proximalen Elektroden in der Nähe des Sinusknotens liegen. Die dann noch verbleibende intraatriale Leitungszeit dürfte kaum ins Gewicht fallen, da die Leitung im Vorhofmyokard 10 bis 100-mal schneller ist als im Sinusknoten (MASUDA u. Mitarb. 1975, SANO u. YAMAGISHI 1965). Dagegen muß eine Stimulation und Ableitung vom Ösophagus her (RICHTER 1975) zu fälschlicherweise verlängerten Werten führen. Auch eine Einführung des Katheters in den rechten Vorhof ohne Röntgenkontrolle, lediglich anhand von EKG-Kriterien (ROSTOCK und von KNORRE 1977), ist nicht unproblematisch, da die exakte Lage nicht kontrolliert werden kann und zudem leicht Verlagerungen des Katheters während der Stimulation auftreten können. Im Gegensatz zu diesen signifikanten Unterschieden der berechneten SACT stimmten die Werte bei Stimulation im basalen rechten Vorhof weitgehend, zumindestens bei Vergleich der Mittelwerte, überein. Die wahrscheinlichste Erklärung ist, daß zwar mit den spitzennahen Elektroden der basale Vorhof stimuliert wurde; da der Katheter jedoch bogenförmig im Vorhof lag, reichten die im Bereich der Krümmung liegenden proximalen Elektroden, über die abgeleitet wurde, relativ weit in den hohen Vorhof hinein.

Die Reproduzierbarkeit der SACT-Bestimmung ist bei kurzfristiger Wiederholung gut; die Werte der zweiten Messung waren um durchschnittlich 3,5 $\pm$ 7,6 % länger als bei der ersten Messung (Abb. 53).

Dies ist vor allem von Bedeutung, wenn zwischen zwei Messungen eine Intervention (z.B. Gabe eines Antiarrhythmikums) durchgeführt werden soll. Bei Wiederholung nach längerer Zeit muß jedoch im Einzelfall mit stärkeren Abweichungen gerechnet werden (Tab. 6). Diese Abweichungen könnten zumindestens teilweise durch eine Änderung des Krankheitsbildes bedingt sein, da eine Wiederholungsuntersuchung nur bei entsprechender klinischer Indikation erfolgte.

Für die klinische Anwendung ist von Bedeutung, von welchen Variablen der Wert der SACT abhängig sein kann. Eine signifikante Abhängigkeit vom Alter der Untersuchten fand sich weder bei den NORMALPERSONEN noch bei den restlichen Patienten ohne Anhalt für Sinusknoten-Dysfunktion (Abb. 54). Ebensowenig wurde in Übereinstimmung mit anderen Autoren eine signifikante Abhängigkeit der SACT von der spontanen Periodendauer beobachtet (Abb. 55) (ENGEL u. Mitarb. 1976). Dagegen fanden ROSTOCK u. von KNORRE (1977) als einzige eine positive Korrelation zwischen beiden Parametern. REIFFEL u. Mitarb. (1974) postulierten eine inverse Abhängigkeit von spontaner Periodendauer und SACT auf Grund von Beobachtungen bei Patienten mit ausgeprägter Sinusarrhythmie (Abb. 56). Nach langen A_1-A_1 Intervallen wurden relativ lange postextrasystolische Pausen gemessen. Es muß berücksichtigt werden, daß bei diesen Patienten keine konstante Periodendauer vorliegt. Dies ist aber für die Berechnung der SACT eine entscheidende Voraussetzung. Daher ist nicht auszuschließen, daß das Verhalten der postextrasystolischen Pausen nicht auf unterschiedlichen sinu-atrialen Leitungszeiten, sondern lediglich auf spontanen Schwankungen der Sinusknotenautomatie beruht.

Zusammenfassend sind viele Probleme bei der Bestimmung der SACT vorhanden, die eine exakte Messung unmöglich machen. Zudem sind beim Menschen keine Korrelationen zwischen direkt gemessener und berechneter SACT möglich. Die Übertragung tierexperimenteller Befunde auf den Menschen ist in qualitativer Hinsicht gerechtfertigt und kann die

Interpretation der verschiedenen Befunde erleichtern. Jedoch ist eine quantitative Korrelation nicht ohne weiteres möglich, da die Bedingungen in vivo und am isolierten Sinusknotenpräparat nicht vergleichbar sind. Am auffallendsten ist die hohe Spontanfrequenz der isolierten Sinuskno tenpräparate (BONKE u. Mitarb. 1969, 1971, KLEIN u. Mitarb. 1973, STEINBECK u. Mitarb. 1976, 1977a), die als Folge der Denervierung zu betrachten ist. Auch beim Menschen stellt sich nach pharmakologischer autonomer Blockade eine relativ hohe Herzfrequenz ein (sog. "intrinsic heart rate") (JOSE 1966, JORDAN u. Mitarb. 1976, BREITHARDT u. Mitarb. 1977). Hierdurch können unterschiedliche Leitungszeiten und Refraktäritätsverhältnisse bedingt sein.

Bei Berücksichtigung all dieser Probleme beim Menschen und der auch im Tierexperiment noch offenen Fragen kann die Wertigkeit der Methode in der Klinik nicht daran beurteilt werden, ob sie ein möglichst exaktes Maß der sinu-atrialen Leitungszeit ergibt. Vielmehr ist die entscheidende Frage, ob der Parameter "postextrasystolische Pause/spontane Periodendauer" in der Lage ist, eine Unterscheidung von Patienten mit und ohne Sinusknotendysfunktion zu ermöglichen. Somit kann letztlich die Wertigkeit der programmierten atrialen Einzelstimulation zur Bestimmung der SACT nur anhand klinischer Untersuchungen beurteilt werden.

3.6 Reaktionen des Sinusknotens auf frühzeitige atriale Stimulation

Frühzeitige atriale Stimuli ("early premature beats") sind solche, die in die erste Hälfte der Diastole fallen. Eine Abgrenzung dieser frühzeitigen Stimuli von solchen mit längerem Kopplungsintervall (vorzeitige Stimuli) ist sinnvoll, da in Abhängigkeit vom Kopplungsintervall unterschiedliche Reaktionen der postextrasystolischen Pausen beobachtet werden können (Abb. 61 a).

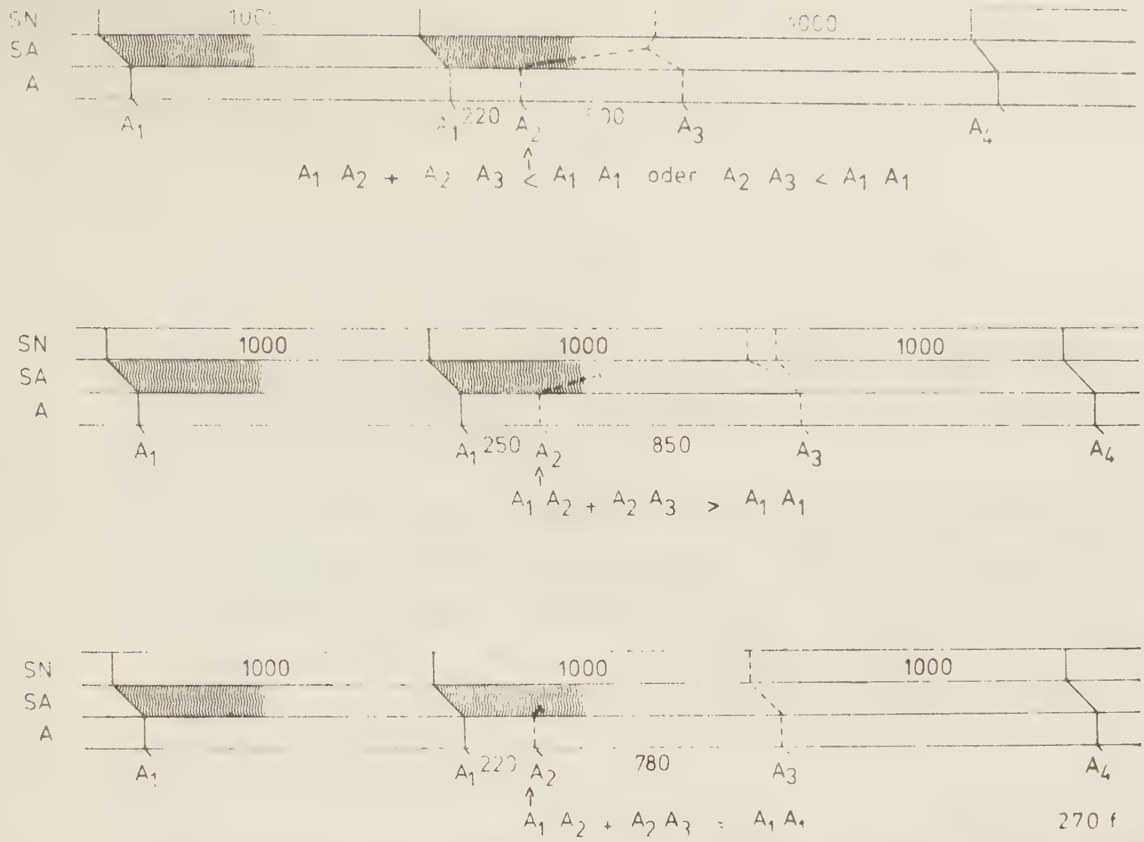


Abb.61 a: Schematische Darstellung der verschiedenen Reaktionen des Sinusknotens auf f r ü h -zeitige atriale Stimulation. Leiterdiagramm wie in Abb.61. Bei kurzen Kopplungsintervallen (obere Reihe) kann es zu einer zunehmend langsameren retrograden Leitung in den Sinusknoten kommen, wenn die relative Refraktärperiode des perinodalen Gewebes erreicht wird. Unter der Voraussetzung, daß einzelne Abschnitte zu Beginn noch unerregbar waren (effektive Refraktärzeit) und sich bald wieder erholen, kann die verzögert innerhalb des Sinusknotens kreisende Erregung an der ursprünglich refraktären Stelle wieder austreten und den Vorhof als sog. Sinusknoten-Echoschlag wieder erregen (Sinusknoten-Reentry).
Sind jedoch bei Eintreffen der vorzeitigen Erregung vom Vorhof große Abschnitte des Sinusknotens refraktär, so verlöscht die Erregung auf dem Weg in den Sinusnoten hinein . Die Sinusknotentätigkeit wird nicht oder kaum beeinflußt, so daß die nächste Sinusknotenaktion rechtzeitig kommt. Die vorzeitige Erregung ist zwischen A_1 und A_3 interpoliert (Sinusknoten-Eintrittsblock). Je nach der Tiefe, in die die vorzeitige Erregung gelangt , kann der Sinusknotens elektrotonisch beeinflußt werden, so daß die A_1A_3 Intervalle gering länger werden als die spontane Periodendauer (inkomplette Interpolation). Fehlt diese Beeinflussung der Sinusknotenfunktion, kommt es zu einer kompletten Interpolation.

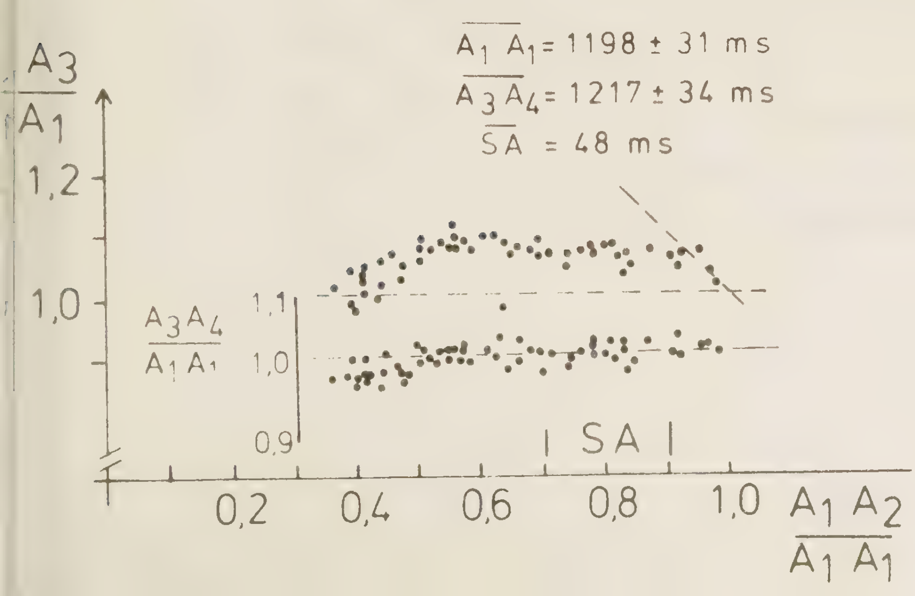


Abb.62: Darstellung wie Abb.31. Typische Zone I und II. Bei kürzeren Kopplungsintervallen Verkürzung der postextrasystolischen Pausen und der nachfolgenden Zyklen (A_3A_4) .

1. Sinusknoten-Reset (BONKE u. Mitarb. 1969, CHILDERS u. Mitarb. 1973, KLEIN u. Mitarb. 1972, STRAUSS u. Mitarb. 1973).

2. Sinusknoten-Reentry (BONKE u. Mitarb. 1971, BRECHENMACHER u. VOEGTLIN 1974, BREITHARDT u. SEIPEL 1976[c], CHILDERS u. Mitarb. 1973, HAN u. Mitarb. 1968, NARULA 1974, PAHLAJANI u. Mitarb. 1975, PARITZKY u. Mitarb. 1974, PAULAY u. DAMATO 1975, PAULAY u. Mitarb. 1972, 1973a, b, 1974, 1975, WEISFOGEL u. Mitarb. 1973, WU u. Mitarb. 1974, 1975).

3. Sinusknoteneintrittsblock (BREITHARDT u. SEIPEL 1976[c], CHILDERS u. Mitarb. 1973, GOLDREYER u. DAMATO 1971).

4. Atriale Echophänomene und A-V Knoten-Reentry (ALLESSIE u. Mitarb. 1974, 1976 oder 1977, BONKE u. Mitarb. 1971).

Sinusknoten-Reset: Die Zone des Sinusknoten-Reset kann sich bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes ausdehnen, wobei die postextrasystolischen Pausen entweder konstant bleiben oder aber als Folge einer zunehmenden Depression der Sinusknotenautomatie oder einer Verlängerung der retrograden sinu-atrialen Leitungszeit (BONKE u. Mitarb. 1969, KLEIN u. Mitarb. 1973, MILLER u. STRAUSS 1974, STRAUSS u. BIGGER 1972, STRAUSS u. WALLACE 1976, STRAUSS u. GEER 1977) kontinuierlich zunehmen können (Abb. 37, 41). Andererseits können die postextrasystolischen Pausen bei sehr kurzen Kopplungsintervallen wieder kürzer als während der Zone des Reset werden (Abb. 31, 62). Hierbei spielt eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer der frühzeitigen Sinusaktion, eine Abnahme des maximalen Membranruhepotentials und eine Verlagerung des Schrittmacherzentrums innerhalb des Sinusknotens eine Rolle (KLEIN u. Mitarb. 1973).

Sinusknoten-Reentry: Die langsame Erregungsausbreitung und die lange Refraktärzeit des Sinusknotens und der perinodalen Region (STRAUSS u. BIGGER 1972) stellen günstige Voraussetzungen für die Entstehung einer kreisenden Erregung (Reentry) dar (HAN u. Mitarb. 1968, PAULAY u. DAMATO 1975, PAULAY u. Mitarb. 1972, 1973a, b, 1974, 1975, TICZON u. Mitarb. 1975).

Sofern die Impulse auf ihrem retrograden Weg in den Sinusknoten hinein während der relativen Refraktärperiode der sinu-atrialen Grenzregion eintreffen, werden sie zunehmend langsamer geleitet (STRAUSS u. GEER 1977). Unter entsprechenden Umständen kann es zu einer umschriebenen Eintrittsblockierung des Sinusknotens kommen (unilateraler Block). Bei ausreichend langsamer Fortschreitung der Erregung kann dieses Gebiet genug Zeit finden, um wieder erregbar zu werden, so daß die Erregung diesen Abschnitt benutzen kann, um den Sinusknoten wieder zu verlassen. Somit liegt eine kreisende Erregung (Sinusknoten-Reentry) vor. Bereits geringe Abnahmen des Kopplungsintervalles der vorzeitigen Erregung können zu bedeutsamen Änderungen der retrograden Leitungszeit führen, die mit der Echozone zusammenfallen (STRAUSS u. GEER 1977).

Maßnahmen, die die retrograde Leitungszeit und die spontane Periodendauer verlängerten wie die Gabe von Azetylcholin, führten zu einer Verbreiterung und Rechtsverlagerung der Echozone. Gleichzeitig nahm auch das A_2-A_3 Intervall des Echoschlages zu (STRAUSS u. GEER 1977). Ähnliche Beobachtungen wurden von CHILDERS u. Mitarb. (1973) bei Vagusstimulation gemacht. Dagegen berichteten PAULAY u. Mitarb. (1973a), daß durch Vagusstimulation Echophänomene unterdrückt werden konnten. Möglicherweise erklärt sich dieser Unterschied dadurch, daß bei stärkerer Vagusstimulation die Leitungsverzögerung so erheblich wird, daß ein Block auftritt.

Die Existenz dieser kreisenden Erregungen innerhalb des Sinusknotens war aufgrund früherer tierexperimenteller Befunde als wahrscheinlich anzusehen (HAN u. Mitarb. 1968, PAULAY u. DAMATO 1975, PAULAY u. Mitarb. 1972, 1973, CHILDERS u. Mitarb. 1973, TICZON u. Mitarb. 1975, STRAUSS u. GEER 1977) und kann erst aufgrund der jüngsten Beobachtungen von ALLESSIE u. Mitarb. (1977) als bewiesen gelten.

Ein Sinusknoten-Reentry kann sowohl durch gekoppelte als auch gepaarte Stimulation ausgelöst werden (Abb. 63, 64).

Diagnostische Kriterien: Beim Menschen kann die Existenz eines Sinusknoten-Reentry nicht direkt nachgewiesen werden. Die Diagnose beruht auf folgenden Befunden:

1. Umschriebene Echozone (A_1-A_2) außerhalb der relativen Refraktärperiode des Vorhofes.

2. Die Erregungsausbreitung des Echoschlages erfolgt vom hohen zum basalen Vorhof. Die exakte Lokalisation der Reentry-Bahn ist aufgrund der intrakardial abgeleiteten Potentiale nicht möglich. Jedoch erscheint der Sinusknoten aufgrund seiner elektrophysiologischen Eigenschaften und wegen der Richtung der Erregungsausbreitung als eine mögliche Struktur im Bereich des hohen rechten Vorhofes.

3. Eine weitere Verkürzung des Kopplungsintervalls kann wieder zu einem Reset des Sinusknotens führen.

4. Falls die Auslösung einer beständigen Sinusknoten-Tachykardie gelingt (Abb. 65), kann diese durch einen rechtzeitig applizierten Stimulus unterbrochen werden.

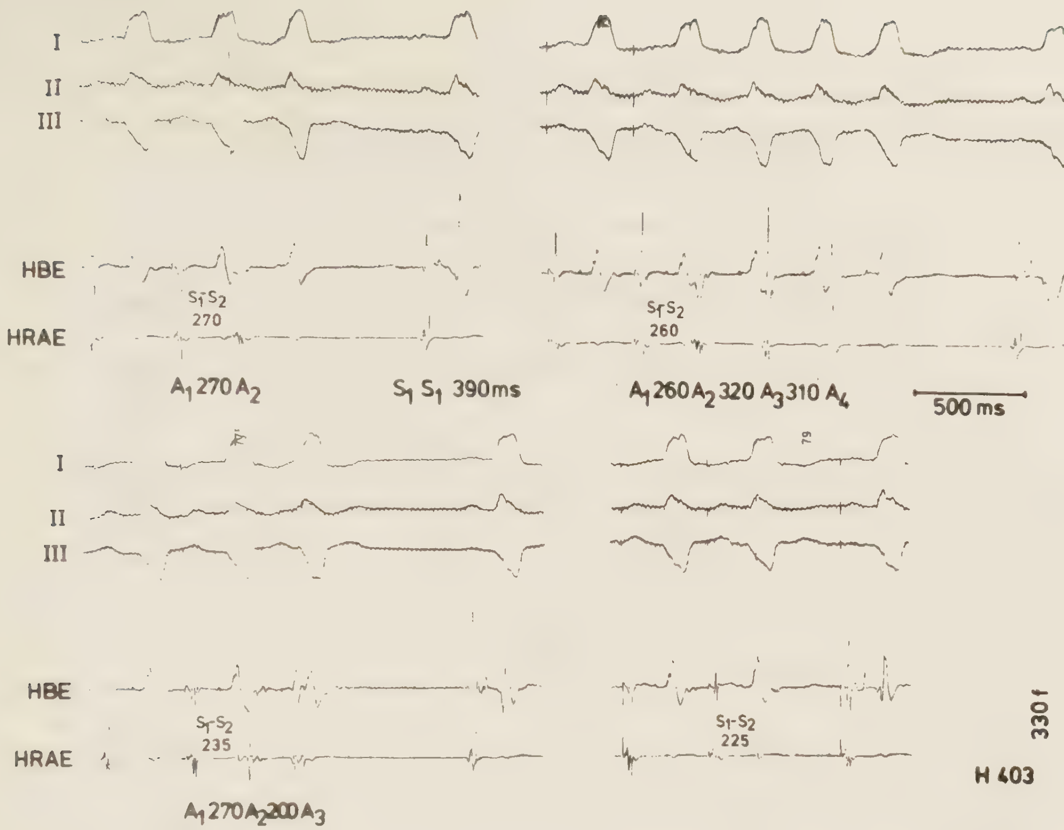


Abb.63a : Programmierte atriale Einzelstimulation bei einem Patienten mit kompletten Linksschenkelblock. Ableitung I, II, III, His-Bündel-Elektrogramm (HBE) sowie Potential aus dem hohen rechten Vorhof (HRAE). Die Untersuchung erfolgte bei konstanter Grundfrequenz (gepaarte Stimulation) von 160/min.
Links oben: Bei einem Kopplungsintervall von A_1A_2 = 270 ms folgt eine lange postextrasystolische Pause (Reset des Sinusknotens).
Links unten: Bei identischem Kopplungsintervall wurden mehrfach atriale Echoschläge beobachtet, die eine identische Richtung der Erregungsausbreitung wie die spontanen Sinusknotenaktionen aufwiesen. Das postextrasystolische Intervall war sehr kurz (200 ms) (Sinusknoten-Reentry oder atriales Echo im hohen Vorhof entstehend?).
Rechts oben: Bei einem etwas kürzeren Kopplungsintervall von 260 ms von kranial nach basal geleitete Echoschläge mit einem längeren postextrasystolischen Intervall.
Rechts unten: Bei einem S_1S_2 Intervall von 225 ms wird die effektive Refraktärzeit des rechten Vorhofes erreicht.

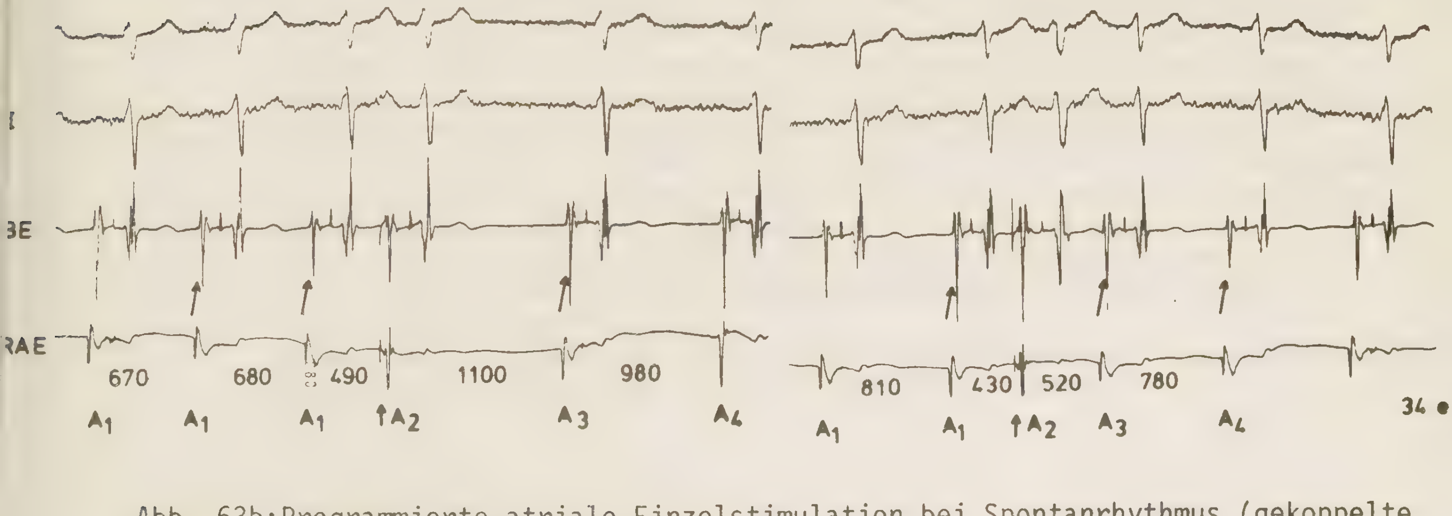


Abb. 63b: Programmierte atriale Einzelstimulation bei Spontanrhythmus (gekoppelte Stimulation). Bei einem Kopplungsintervall von 490 ms folgt eine nicht-kompensatorische Pause (Reset des Sinusknotens). Bei weiterer Verkürzung treten atriale Echoschläge auf, die von kranial nach basal geleitet werden. (Sinusknoten-Reentry?).

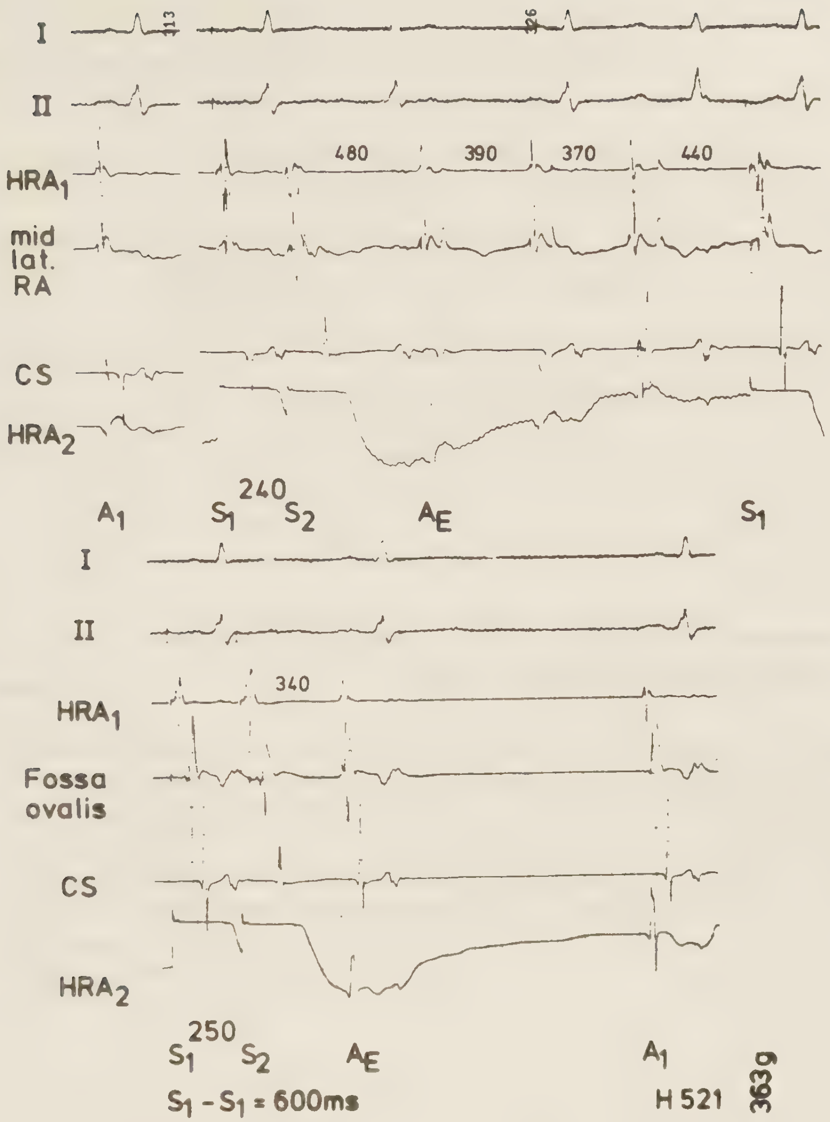


Abb.64: Ableitung mehrerer atrialer Signale (HRA_1=proximale Elektroden des vierpoligen im Vorhof liegenden Katheters;HRA_2 =distale Elektroden dieses Katheters in der Spitze des rechten Herzohres; mid.lat.RA= lateraler rechter Vorhof im mittleren Abschnitt;CS= Coronarsinus) bei einem Patienten mit atrialen Echoschlägen. Die Erregungsausbreitung während des Sinusrhythmus erfolgt von kranial (HRA_1,HRA_2) zum mid.lat.RA, zur Fossa ovalis und zum Coronarsinus. Die P-Wellen sind in Ableitung I und II positiv. Die Untersuchung erfolgte bei gepaarter Stimulation mit einer Periodendauer S_1S_1=600 ms.
Oben: Bei einem Kopplungsintervall von 240 ms treten mehrere atriale Echoschläge auf mit einer Erregungsausbreitung, die derjenigen der Sinusaktionen identisch ist.
Unten: Die identische Erregungsausbreitung ist auch nach Verlagerung eines Katheters in den Bereich der Fossa ovalis zu erkennen.

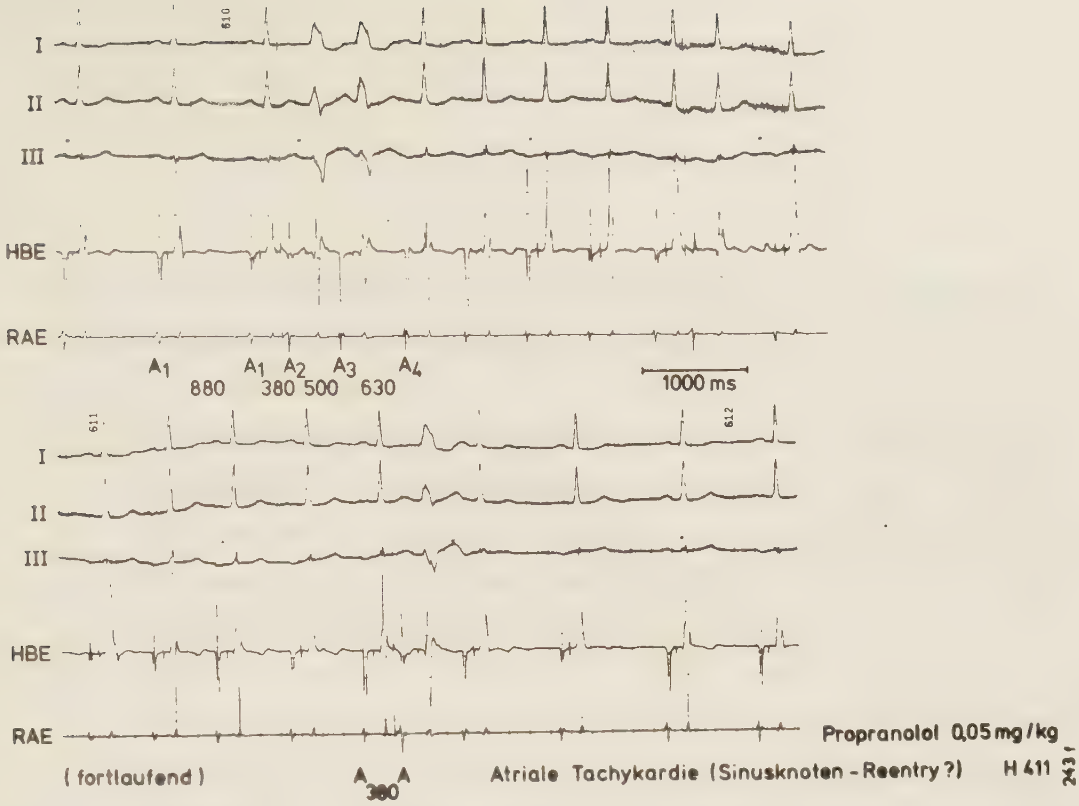


Abb.65: Vorzeitige atriale Einzelstimulation bei Spontanrhythmus (gekoppelte Stimulation). Bei einem Kopplungsintervall von A_1A_2= 380 ms kommt es zu einer atrialen Tachykardie, wobei das Potential im hohen rechten Vorhof (RAE) vor dem basalen erscheint. Ein vorzeitiger Einzelstimulus (oben rechts) kann zunächst die Tachykardie nicht unterbrechen. Bei Änderung des Kopplungsintervalls (AA) auf 380 ms folgt noch eine frühe Erregung. Anschließend sistiert die Tachykardie (Die Untersuchung erfolgte nach Gabe von Propranolol).

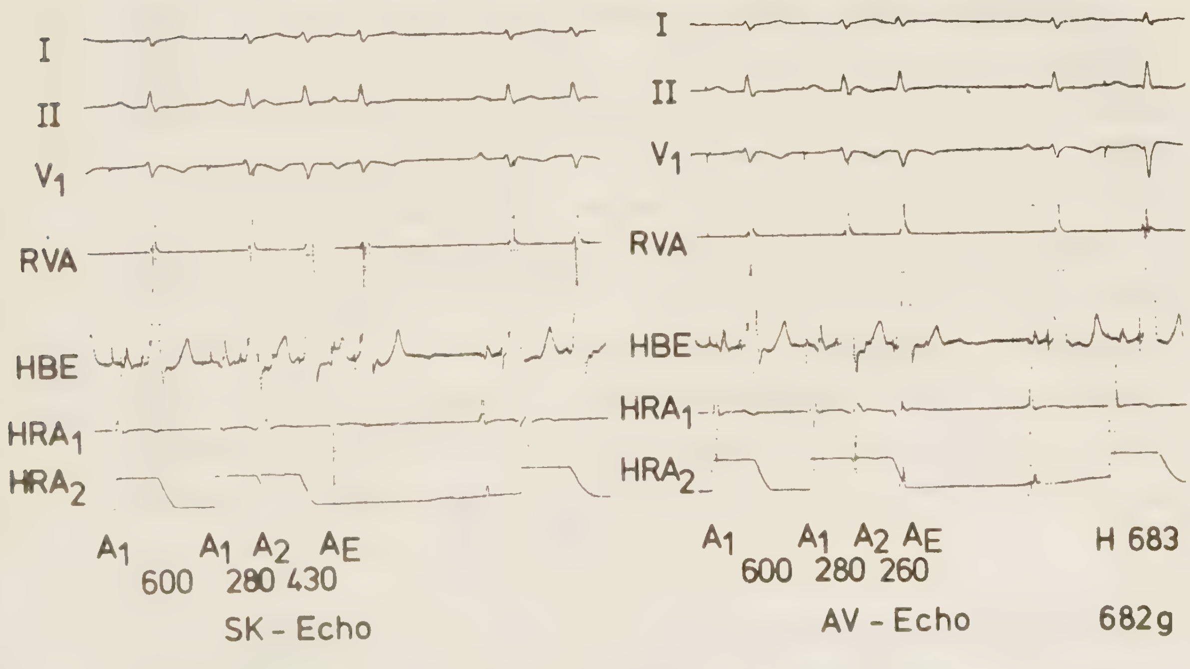


Abb.66: Gepaarte Stimulation mit einer Periodendauer von S_1S_1= 600 ms. Bei einem Kopplungsintervall (A_1A_2) von 280 ms folgt eine vorzeitige Vorhofaktion mit kranial-basaler Sequenz der Erregungsausbreitung und positiven P-Wellen in den Extremitätenableitungen (Sinusknoten-Reentry). Gelegentlich wurde bei einem identischem Kopplungsintervall ein kürzeres Echointervall (A_2A_E) mit einer Erregungsleitung von basal nach kranial beobachtet (AV-Knoten-Reentry).

5. Das Echointervall (A_2-A_E) sollte kürzer als die spontane Periodendauer sein (A_2-A_E < A_1-A_1).

6. Das Auftreten eines Sinusknoten-Reentry ist unabhängig von Änderungen der Erregungsausbreitung in A-V Knoten. Gelegentlich kann man Sinusknoten- und A-V Knoten-Reentry beim gleichen Patienten beobachten (Abb. 66) (PAULAY u. Mitarb. 1975, WU u. Mitarb. 1975, BREITHARDT u. SEIPEL 1976 c).

7. Die Auslösung des Reentry ist unabhängig vom Ort der Stimulation (Abb. 67, 68) (NARULA 1974, PAULAY u. Mitarb. 1972a,b, BREITHARDT u. SEIPEL, im Druck). Dagegen fanden CASTELLANOS u. Mitarb. (1976) eine Abhängigkeit vom Stimulationsort. Im Prinzip dürfte jedoch der Zeitpunkt des Eintrittes der Erregung in die Sinusknotenregion entscheidend sein.

Sinusknoten-Eintrittsblock: Verlöscht die frühzeitige Erregung auf ihrem Weg in den Sinusknoten, so liegt ein Sinusknoten-Eintrittsblock (Interpolation) vo r (BONKE u. Mitarb. 1971, DHINGRA u. Mitarb. 1974, 1975, GOLDREYER u. DAMATO 1971). Das Auftreten eines Sinusknoten-Eintrittsblockes markiert somit die Refraktärzeit der perinodalen Region (TICZON u. Mitarb. 2975). Eine komplette Interpolation der frühzeitigen Erregung zwischen A_1 und A_3 liegt dann vor, wenn die Sinusknotenaktivität nicht beeinflußt wird (Abb. 51, 69). Ist dagegen das Intervall A_1-A_3 gering länger als die spontane Periodendauer, so spricht man von einer inkompletten Interpolation (Abb. 51). Dieses Verhalten ist wahrscheinlich durch eine elektrotonische Beeinflussung der Sinusknotenaktivität durch die in das perinodale Gewebe eindringende Erregung bedingt (BONKE u. Mitarb. 1971, CHILDERS u. Mitarb. 1973).

Atriales Echo: Sofern der vorzeitige Impuls in die relative Refraktärzeit des Vorhofes fällt (atriale vulnerable Phase), so kann ein atriales Echo entstehen (ALLESSIE u. Mitarb. 1974, BONKE u. Mitarb.

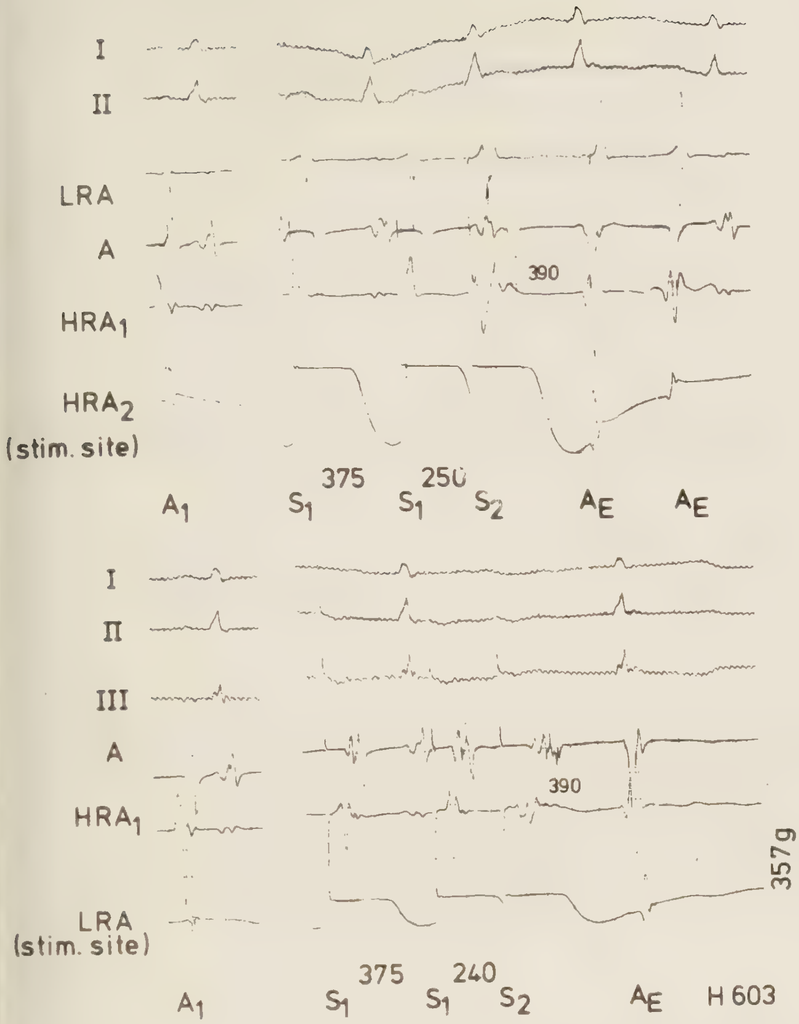


Abb.67: Auslösung von Echoschlägen während gepaarter Stimulation(S_1S_1=375 ms).Stimulationsort (stim.site) im hohen rechten Vorhof: bei einem Kopplungsintervall von S_1S_2= 250 ms folgt ein atriales Echo,dessen Erregungssequenz gleich der spontaner Sinusaktionen ist.Nach Änderung des Stimulationsortes (basaler Vorhof,LRA) werden ebenfalls Echoschläge ausgelöst, die von kranial nach basal geleitet werden. Die Echointervalle bei Messung im hohen Vorhof (HRA_1) sind identisch.

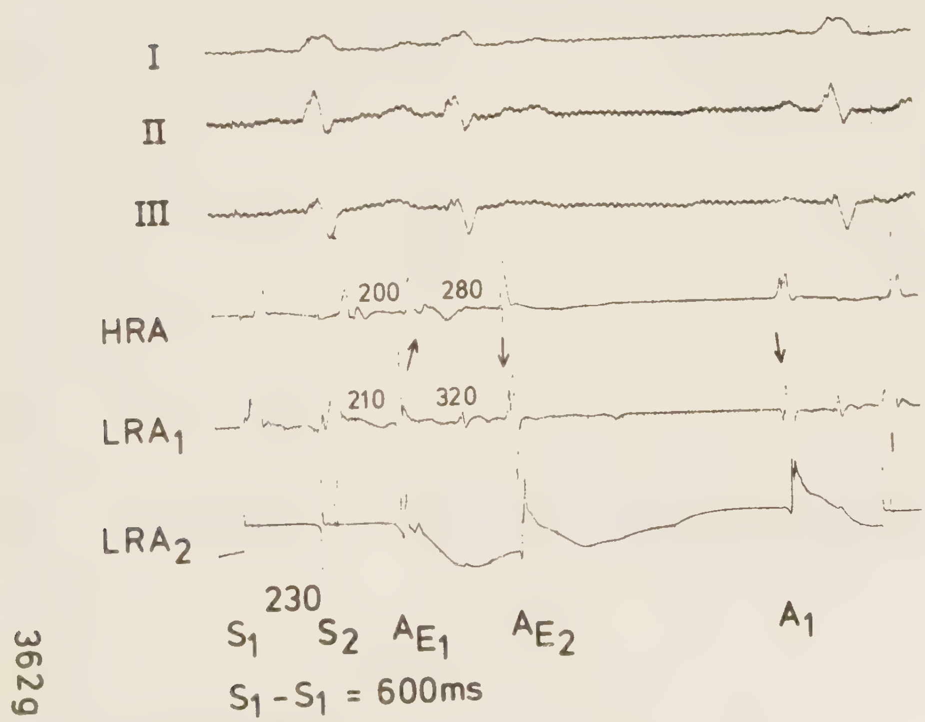


Abb.68: Atriale Echoschläge bei Stimulation (gepaart S_1S_1=600 ms) im basalen rechten Vorhof (LRA). Bei einem Kopplungsintervall S_1S_2= 230 ms zunächst ein sehr kurzes atriales Echointervall von 200 ms, dem ein längeres von 280 ms Dauer (im HRA gemessen) folgt. Der erste Echoschlag wird von basal nach kranial geleitet (lokaler Reentry?),während der folgende den rechten Vorhof von kranial nach basal durchläuft. Es muß somit diskutiert werden, daß durch den im basalen Vorhof entstandenen Echoschlag (A_{E1}) ein Sinusknoten-Reentry induziert wurde (A_{E2}).

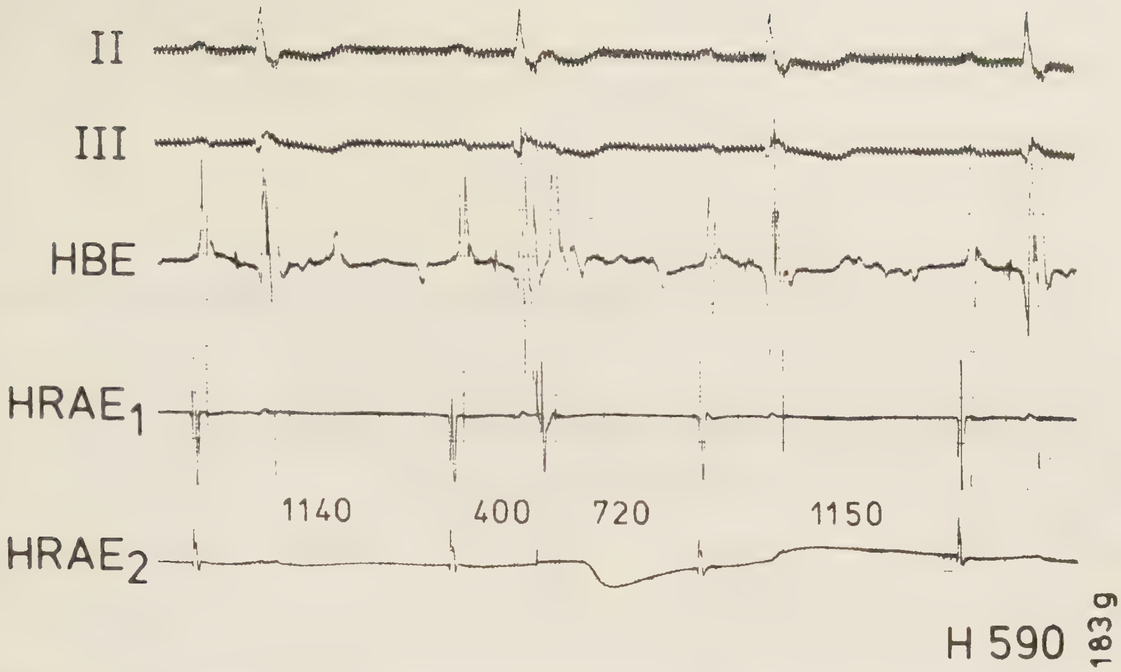


Abb.69: Vorzeitige atriale Stimulation bei Spontanrhythmus. Bei einem Kopplungsintervall von 400 ms folgt eine postextrasystolische Pause von 720 ms. Die Summe von A_1A_2 und A_2A_3 beträgt 1120 ms, was ungefähr der spontanen Periodendauer entspricht. Das folgende Intervall ist wider gleich der spontanen Periodendauer. Der Sinusknoten wurde somit nicht in seiner Tätigkeit beeinflußt. Die vorzeitige atriale Erregung ist interpoliert (Sinusknoten-Entrittsblock).

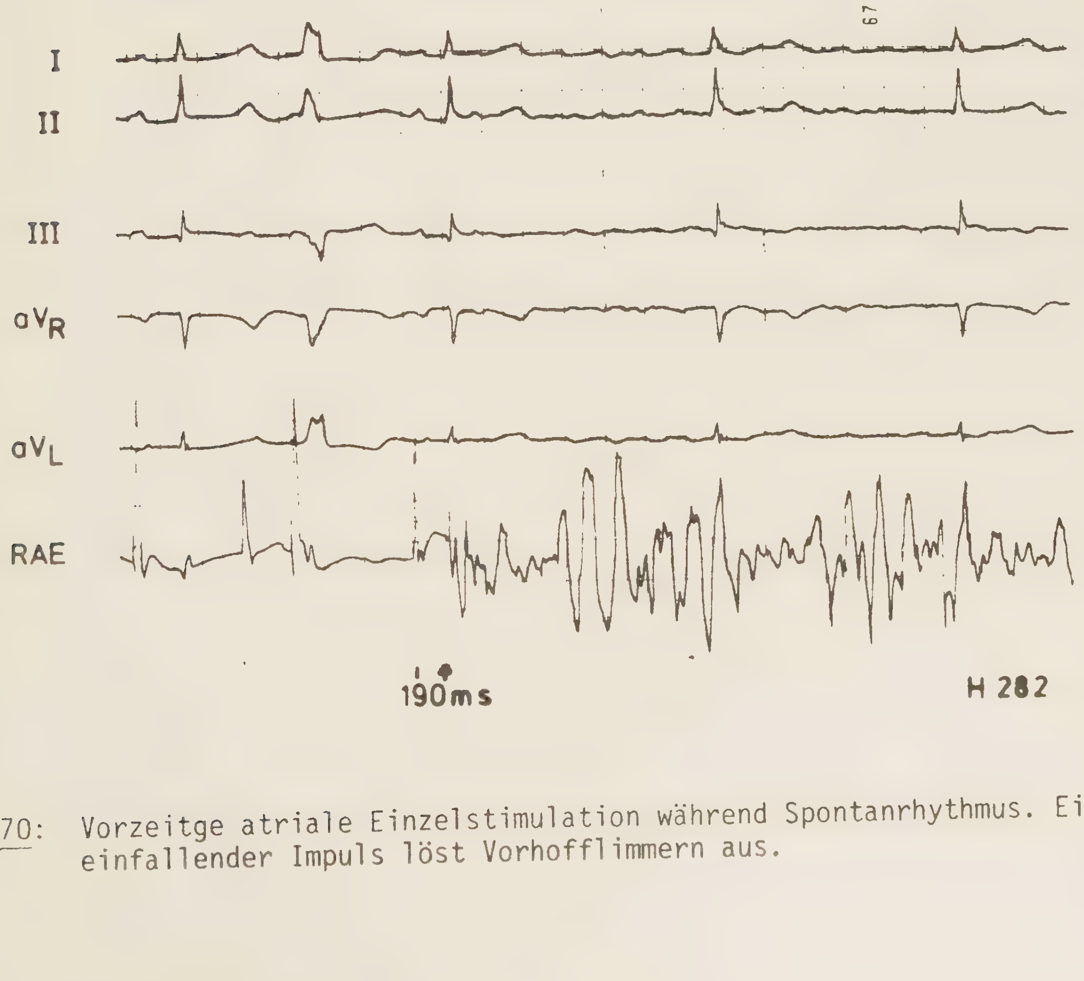


Abb.70: Vorzeitge atriale Einzelstimulation während Spontanrhythmus. Ein vorzeitig einfallender Impuls löst Vorhofflimmern aus.

Tab. 9: Differentialdiagnose von Sinusknoten-Reentry und Eintrittsblock

	SK-Reentry	SK-Eintrittsblock komplette Interpolation	SK-Eintrittsblock inkomplette Interpolation	AV-Knoten-Reentr
A_1A_2	Echozone	meist gefolgt von ERP (A)		Echozone
$A_1A_2+A_2A_3$	$\gtrless A_1A_1$	$= A_1A_1$	$> A_1A_1$	$\gtreqless A_1A_1$
A_2A_3	$< A_1A_1$	$< A_1A_1$	$< A_1A_1$	$< A_1A_1$
Erregungsausbreitung von A_3	kranial → basal	kranial ⟶	basal	basal → kranial
A_3A_4	$\geq A_1A_1$	$= A_1A_1$	$= A_1A_1$	$\geq A_1A_1$
A-H Zeit	unabhängig	unabhängig	unabhängig	oft abrupte Verlängerung

1971, TICZON u. Mitarb. 1975). Die Sequenz und die Morphologie der atrialen Potentiale ist gegenüber den spontanen Aktionen verändert. Die Periodendauer der atrialen Echoschläge ist oft viel kürzer als die eines Sinusknoten-Reentry (ALLESSIE u. Mitarb. 1974, TICZON u. Mitarb. 1975). Oft werden kurze Salven, atriale Tachykardien oder sogar Vorhofflattern oder -flimmern ausgelöst (Abb. 70).

Die differentialdiagnostischen Kriterien zur Abgrenzung von Sinusknoten-Eintrittsblock oder -Reentry und atrialen Echophänomenen sind in Tab. 9 zusammengefaßt. Eine Unterscheidung der einzelnen Phänomene gelingt jedoch nicht in jedem Fall.

Auf die klinischen und elektrophysiologischen Befunde bei Patienten mit Sinusknoten-Reentry wird später eingegangen (Kapitel 3.6.3).

3.6.1 Atriales Mapping

Das entscheidende diagnostische Kriterium für die Abgrenzung des Sinusknoten-Reentry von anderen Lokalisationen des Reentry ist die Richtung der Erregungsausbreitung, die von kranial nach basal erfolgen soll. Für die Beurteilung der Erregungsausbreitung bedient man sich der Morphologie der P-Wellen des Oberflächen-EKG und zusätzlicher intraatrialer Ableitungen. In den bisherigen Untersuchungen wurde die intraatriale Erregungsausbreitung lediglich anhand je eines Elektrogramms im hohen und basalen Vorhof beurteilt. Dabei mußte offen bleiben, was zwischen diesen beiden Ableitungspunkten geschieht. Experimentelle Untersuchungen haben jedoch Zweifel an der Validität derartiger Ableitungen aufkommen lassen (WALDO 1977). Stimulation der Vorhöfe von unterschiedlichen Stellen aus kann ebenfalls zu positiven P-Wellen in den Extremitätenableitungen führen (MacLEAN u. Mitarb. 1975, WALDO 1977). Auch kann

möglicherweise bei Stimulation des basalen rechten Vorhofes die Erregung rasch den hohen rechten Vorhof, möglicherweise über den anterioren internodalen Trakt (JAMES 1963, MEREDITH u. TITUS 1968) erreichen, und erst dann von kranial nach basal die größten Anteile des rechten Vorhofes erregen (WALDO 1977). Eine derartige rasche Aktivierung des hohen rechten Vorhofes von basal aus wurde in früheren Studien jedoch nicht beobachtet (AMAT-Y-LEON u. Mitarb. 1976, SPACH u. Mitarb. 1971).

Wegen dieser offensichtlichen Unstimmigkeiten wurden bei Patienten mit reproduzierbaren Echoschlägen, die die Kriterien eines Sinusknoten-Reentry erfüllten, multiple intraatriale Ableitungen durchgeführt. Dieses bisher in der Diagnostik des Sinusknoten-Reentry beim Menschen noch nicht angewandte Verfahren wurde als "atrial mapping" bezeichnet.

Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß das proximale Elektrodenpaar des vierpoligen, im rechten Herzohr liegenden Katheters als Referenzsignal diente. Mit einem weiteren bipolaren 4 F Katheter (Elektrodenabstand 0,5 cm; Cordis) wurde dann während des Sinusrhythmus und während reproduzierbarer Sinusknoten-Echoschläge die Sequenz der rechtsatrialen Erregung vermessen. Die Lokalisation des "Abtastkatheters" erfolgte mittels biplaner Durchleuchtung.

Originalregistrierungen sind in den Abb. 64, 67 und 68 wiedergegeben. Aus diesen Registrierungen wurden dann die Leitungszeit vom Referenzsignal zum Abtastpunkt gemessen. Die Registrierungen erfolgten mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec. Es wurden die Ergebnisse mehrerer Zyklen gemittelt. Die so erhaltenen Aktivierungszeiten wurden in eine schematische Zeichnung des rechten Vorhofes eingetragen (Abb. 71).

Die Untersuchungen wurden bei 8 Patienten durchgeführt, bei denen reproduzierbare Sinusknoten-Echoschläge ausgelöst werden konnten.

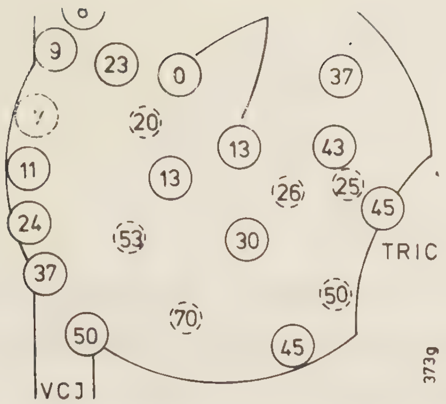
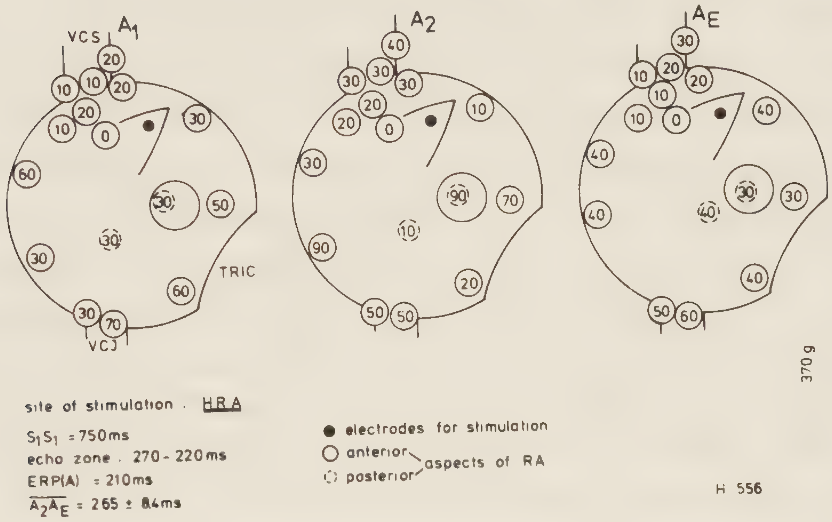


Abb.71: ATRIAL MAPPING bei spontanem Sinusrhythmus. Schematische Darstellung des rechten Vorhofes mit Herzohr ( ),vena cava superior (VCS) und inferior (VCJ) sowie der Trikuspidalöffnung (TRIC). Aktivierungszeiten an den ventralen Wandanteilen in geschlossenen, an den dorsal-medialen Abschnitten in gestrichelten Kreisen.
Eingetragen sind die Mittelwert der Aktivierungszeiten (in ms) von 10 Patienten während Sinusrhythmus. vgl. Text.



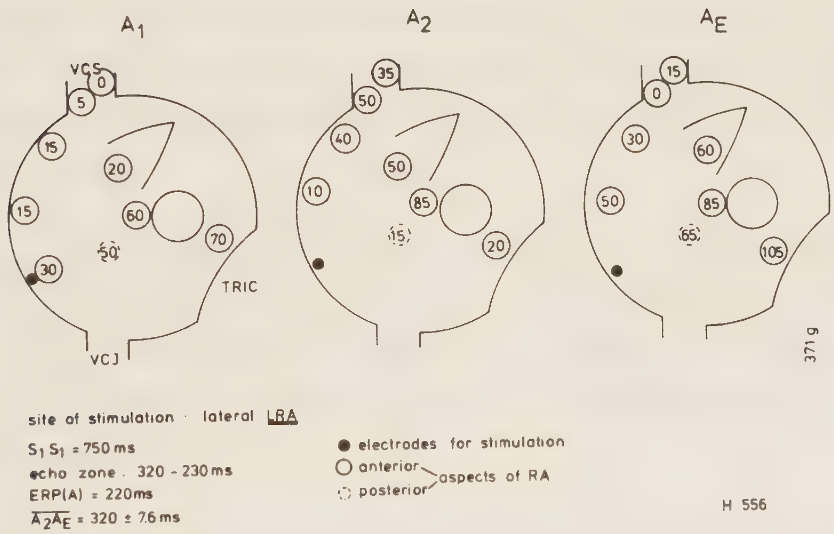


Abb.72:ATRIAL MAPPING bei einem Patienten mit Verdacht auf Sinusknoten-Reentry.Stimulationsort: hoher rechter Vorhof (HRA).Dargestellt sind die Erregungsausbreitung während Spontanrhythmus(A_1),während des vorzeitigen Stimulus(A_2) und während des Echoschlages(A_E).Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung der Erregungsausbreitung während des Sinusrhythmus und des Echoschlages,so daß diese Befunde für die Entstehung der Erregung im Bereich des Sinusknotens,wenn nicht sogar im Sinusknoten sprechen.

Abb.73:ATRIAL MAPPING.Gleicher Patient wie in Abb.72. Stimulationsort:basaler lateraler rechter Vorhof (LRA).Während des Echoschlages(A_E) deutliche Abweichungen vom Spontanrhythmus,wobei jedoch die früheste Erregung im hohen rechten Vorhof gefunden wird.

Falls Echoschläge bei gepaarter Stimulation auslösbar waren, wurde dieser Stimulationstechnik der Vorzug gegeben, da sich die Echoschläge über längere Zeit reproduzieren ließen. Zusätzlich wurden 2 Patienten untersucht mit je einmal A-V Knoten-Reentry und einem ektopischen Vorhofrhythmus.

Zunächst wurde die Sequenz der normalen Erregungsausbreitung ermittelt. Hierzu wurden die Meßwerte benachbarter Meßorte aller 10 Patienten zusammengefaßt. Das Ergebnis ist in Abb. 71 dargestellt. Die früheste Aktivität wurde im Bereich zwischen der Zirkumferenz des rechten Herzohres und der Vena cava superior entdeckt. Innerhalb von etwa 10 ms wurde die Gegend der Mündung der Vena cava superior und die oberen zwei Drittel der lateralen Wand des rechten Vorhofes erregt. Die Aktivierung schritt dann zu anderen Regionen des hohen rechten Vorhofes fort (10 bis 20 ms) und erreichte über die dorso-medialen Abschnitte des Vorhofes (Septum) die Gegend um die Trikuspidalöffnung nach etwa 25 ms. Dagegen wurden die gegenüberliegenden ventralen Anteile des rechten Vorhofes nicht vor 30 bis 45 ms erregt. Gleichzeitig wurden das untere Drittel der lateralen Vorhofwand und die Umgebung der Mündung der Vena cava inferior erreicht. Auch die Abschnitte des rechten Vorhofes an der unteren Zirkumferenz der Trikuspidalöffnung wurden relativ spät erregt (45 bis 50 ms).

Während der als Sinusknoten-Reentry gedeuteten Echoschläge entsprach die Erregungsausbreitung weitgehend derjenigen bei Sinusrhythmus. Ein Beispiel ist in Abb. 72 gezeigt. In keinem Fall fand sich eine Region innerhalb des rechten Vorhofes mit einem wesentlich abweichenden Erregungsmuster.

Bei 5 Patienten wurde der Katheter in den lateralen basalen Vorhof verlagert. Bei 3 dieser Patienten konnten unverändert Echoschläge mit einer Sequenz der atrialen Erregung von kranial nach basal ausgelöst werden (Abb. 67, 68, 73). Bei den übrigen beiden Patienten konnten bei basaler Stimulation nur Echoschläge mit basal-kranialer

Ausbreitung der Erregung beobachtet werden.

3.6.2 Diskussion der Befunde bei Atrial Mapping

Die Befunde liefern weitere Aufschlüsse über das Muster der Aktivierung des rechten Vorhofes während Sinusrhythmus und Sinusknoten-Reentry-Schlägen. Bisher lagen hierüber beim Menschen keine entsprechenden Informationen vor. Die Erregungsausbreitung während Sinusrhythmus entspricht weitgehend den "atrial mapping" Studien von PUECH u. Mitarb.(1954) beim Hund. Bereits frühere experimentelle Befunde hatten gezeigt, daß die Erregung des rechten Vorhofes nicht uniform erfolgt (BOINEAU u. Mitarb. 1977, EYSTER u. MEEK 1916, HOLSINGER u. Mitarb. 1968, PUECH u. Mitarb. 1954, ROTHBERGER u. SCHERF 1927, SANO u. YAMAGISHI 1965, SPACH u. Mitarb. 1971). Vielmehr wird der rechte Vorhof vorzugsweise über die Crista terminalis und das Septum via anterioren internodalen Trakt erregt. Diese Art der bevorzugten Erregungsausbreitung ist nicht notwendigerweise an spezielle internodale Bahnen gebunden, deren Existenz kürzlich wieder in Frage gestellt wurde (JANSE u. ANDERSON 1974), sondern kann alleine durch die anatomische Struktur der Vorhöfe erklärt werden (BOINEAU u. Mitarb. 1977).

Während der als Sinusknoten-Reentry gedeuteten Echoschläge war die Aktivierung des rechten Vorhofes ähnlich derjenigen bei Sinusrhythmus. In keinem Fall konnte außerhalb des hohen rechten Vorhofes eine frühere Erregung festgestellt werden. Somit sprechen diese Befunde dafür, daß der hohe rechte Vorhof der Sitz des Reentry ist. Jedoch liefern die Befunde keinen Beweis, daß der Reentry tatsächlich im Sinusknoten abläuft. Selbst im Tierexperiment ist die Verfolgung der kreisenden Erregungswelle durch den Sinusknoten hindurch äußerst schwierig und zweifelsfrei nur selten gelungen (ALLESSIE u. Mitarb. 1977).

Letztlich bleibt eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Lokalisation des Reentry-Kreises bestehen. Es kann beispielsweise nicht mit allerletzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß innerhalb des rechten Vorhofes Reentry-Bahnen vorliegen, die nicht erfaßt werden. Zudem erscheint es möglich, daß während eines Reentry-Zyklus zunächst der rechte Vorhof erregt wird und die Erregung dann retrograd über den linken Vorhof wieder zum hohen rechten Vorhof gelangt und von dort als "Sinusknoten"-Reentry den rechten Vorhof erregt.

3.6.3 Befunde bei Patienten mit Sinusknoten-Reentry und/oder -Eintrittsblock

Die tierexperimentellen Grundlagen und die diagnostischen Kriterien für einen Sinusknoten-Reentry und -Eintrittsblock wurden schon besprochen (Kapitel 3.6).

Bei 30 Patienten wurden diese Phänomene bei vorzeitiger atrialer Stimulation während des spontanen Grundrhythmus (gekoppelte Stimulation) oder bei stimuliertem Grundrhythmus (gepaarte Stimulation) beobachtet (Tab. 10). 22 mal lagen ein Sinusknoten-Reentry, 4 mal ein Sinusknoten-Eintrittsblock und 4 mal beide Formen beim gleichen Patienten vor. Bei 20 Patienten wurden diese Phänomene nur bei Spontanrhythmus beobachtet. Bei den restlichen 10 Patienten konnten sie dagegen 5 mal sowohl bei Spontanrhythmus als auch bei gepaarter Stimulation und 5 mal nur bei gepaarter Stimulation festgestellt werden. Nur bei einem Teil der Patienten fand sich ein kardiales oder kardiovaskuläres Grundleiden. Lediglich bei 3 Patienten bestanden auf Grund der nicht-invasiven Befunde Hinweise für eine Sinusknotendysfunktion (Patient Nr. 3, 7, 26 in Tab. 10). Die übrigen Patienten wiesen überwiegend Störungen der atrio-ventrikulären oder intraventrikulären Erregungsausbreitung auf. Lediglich zwei Patienten gaben anfallsweises Herzjagen an, ohne daß eine entsprechende Episode im

Tab. 10: Klinische und elektrophysiologische Befunde bei Patienten mit Sinusknoten-Reentry und/oder -Eintrittsblock

HIS Nr.	Nr.	Alter	Geschl.	Grundleiden	Rhythmusdiagnose	PA/ HRA-A	A-H	H-V	QRS	Perioden-dauer	SRT max	CSRT max	SACT	ERP (A)	Reset A1A2	Echozone A1-A2	Eintritts-block (Zone) A1-A2	Echo-interv. (A2-AE)	Reentry-Tachy-kardie	Sonstiges	Stimulations-bedingungen
162	1	80	m	-	AVI°,AVIII°pass.	52/-	188	60	96	850	1440	590	94	320	340	340-410 (80)	-	307			gh
205	2	26	m	-	Idioventr. Rhythmus	30/36	92	56	80	950	1320	370	173	290	-	300-320 (30)	-	333			gh
213	3	54	w	VD.CM	Intermit.SB, LSB,SVES,VES	36/40	116	54	150	869	1600	731	168	320	330-400	410-420 (30)	-	380			gh
238	4	48	m	-	AVI°,RSB, LAH,VES	34/12	100	70	140	1100	1480	380	151	370	-	-	380-500	-			gh
251	5	60	w	Vitium II°	AVI°,VES	76/76	172	56	70	950	1880	930	133	370	-	-	380-390				gh
287	6	47	w	Hypertonie	LSB,SVES	-/30	100	50	175	880	1160	280	75	280	-	300-360 (70)	290	617			gh
291	7	60	w	-	SB, 35/'	16/22	88	40	80	1360	1640	280	68	290	470-530	320-460 (170)	540-650	521		VH-Tachykardie	gh
295	8	66	m	-	LSB	3o/32	56	40	86	660	840	280	80	240	-	260-300 (50)	250	569	max 3 Zykl. (AA=350-550ms)	AV-Reentry	gh
301	9	21	w	-	AVII°,Typ I	24/10	264	42	70	850	1160	310	75	320	330-340	350-380 (40)	-	280			gh
343	10	49	m	-	LSB(intermitt.)	44/46	104	60	164	800	1080	280	108	260	-	270(10)	-	520			gh
358	11	66	w	-	WPW,Tachyk.	20/16	80	40	110	590	870	280	52	260	-	270(10)	-	370			gh
369	12	44	m	CCM	LAH,LSB,AVI°	35/35	124	88	210	740	1350	610	139	290	-	300(10)	-	430			gh
373	13	26	w	-	LGL	32/20	40	30	76	909	1450	541	CP	280	-	290-300 (20)	-	680			gh
403	14	47	w	VD.CM	LSB	-/20	68	48	170	670	860	190	114	(300)	270	280(10)	-	257	max 2 Zykl. (AA1=305ms)		gp(S1-S1=600ms)
411	15	62	w	-	LSB,VES	32/-	84	60	88	770	1060	290	137	310	-	320-390 ([illegible]0)	-	530	max 6 Zykl. (AA=600ms)		gh
430	16	35	m	Angina pectoris	VES	20/12	56	50	92	980	1250	270	160	(270)	-	230-270 (40)	-	325			gp (S1-S1=750ms)
444	17	42	m	-	AVI°,AVII Typ I	30/20	AVII Typ I	62	80	1060	1400	340	179	270	320-370	310(10)	280, 380-400	400	max21 Zykl. (AA=330ms)	SK-Tachyk. n.hochfreq. Stimulation (S1S1=380ms)	gh
463	18	55	w	Hypertonie	AVI°,AVII Typ I	-/40	380	60	70	1050	1670	620	226	280	-	-	290-660	-			gh
464	19	41	m	VDCM	int.VH-Flim.	24/24	88	60	68	800	1420	620	103	280	290-300	300-320 (30)	-	540	max 2 Zykl. (450ms)		gh
480	20	49	m	Angina pectoris	ventr.Tachykardien	28/28	120	52	70	980	1450	470	133	300	310	320-350 (40)	-	396			gh
486	21	68	m	-	AVI°,LAH,RSB	-/48	124	44	120	800	1140	340	117	360	370	380(10)	-	390			gh
489	22	32	w	CCM	LSB,LAH,AVI°	20/26	130	72	130	590	800	210	153	(270)	-	280(10)	-	289	max 2 Zykl. (AA=260ms)		gp(S1-S1=500ms)
521	23	46	m	-	Tachykardie unkl.Genese	-/30	64	42	72	679	925	246	-	(190)	-	250-330 (90)	-	318	max 4 Zykl. (AA=400ms)		gp(S1-S1=600ms)
539	24	42	w	VD.CM	LSB	20/20	76	40	150	593	856	263	81	(200)	-	210-250 (50)	-	254			gp(S1-S1=600ms)
556	25	69	m	Z.n.Infarkt	LAH,RSB	36/48	96	66	160	882	1300	418	123	(210)	-	220-270 (60)	-	265			gp(S1-S1=750ms)
572	26	55	m	-	SB,48/',int.VH-Flimmern	-/16	84	38	90	1007	1300	293	115	(180)	-	210-220 (20)	-	260			gp(S1-S1=375ms)
639	27	39	m	Z.n.Diphtherie,Scharl.	Carotissinussyndrom	32/24	98	48	100	710	1030	320	126	(205)	-	230-250 (30)	-	253			gp(S1-S1=600ms)
603	28	26	w	-	Tachykardien unkl.Genese	20/16	92	36	90	1011	2481	1470	131	(170)	-	260-320 (70)	-	379	max 2 Zykl. (350ms)		gp(S1-S1=375ms)
590	29	51	w	Hypertonie	RSB,VES,AVII°TypII	30/30	145	85	120	1088	1688	600	175	330	-	-	340-570	-			gh
580	30	37	m	VD.CM	LSB(intermitt.)	16/12	84	54	80	886	943	257	95	(240)	-	240-270 (40)	-	253			gp(S1-S1=600ms)
Patienten mit		48,1 ±14,5				30,7 ± 13 / 28,2 ± 15	114,2 ±67,9	53,4 ± 14	108,6 ±39,3	868,8 ± 177	1294,8 ±366,7	436,0 ±263,7	124,4 ±40,1	301±36,4 (n=20) A1A1=932,8 ±245,3 (n=20)				389,1 ±125,6			
Patienten ohne Sinusknoten-Reentry (n=[illegible])		48,3 ±16,6				29,9 ±10,1 / 29,7 ±11,9	99 ±37,8	54,7 ±56,1	102,0 ±31,7	867,7 ±203,1	1342,6 ±603,1	472,7 ±505,3	108,6 ±37,1	290 ±59,7 (n=204) A1A1=884,7							

Langzeit-EKG registriert werden konnte. Beide Patienten wiesen bei der Untersuchung kurze supraventrikuläre Salven auf, die als Sinusknoten-Reentry gedeutet wurden. Auffallend groß war die Zahl der Patienten mit Linksschenkelblock (n = 9), bei denen entweder eine kongestive Kardiomyopathie oder der Verdacht auf das Vorliegen einer latenten Kardiomyopathie bestand.

Die maximale SRT lag bei 11 Patienten oberhalb des Normwertes von 1400 ms, die SACT war bei 12 Patienten über 126 ms verlängert. Dagegen fand sich eine Verlänge rung der CSRT (über 473 ms) nur bei 9 Patienten.

Die Breite der Echozone sch wankte zwischen 10 bis 170 ms (sofern Sinusknotenechos nur bei einem einzigen Kopplungsintervall auftraten, wurde die Breite der Echozone mit 10 ms angegeben). Die mittlere Breite der Echozone betrug 42,3 ± 36 ms. Überwiegend wurden die Echos in einer Zone beobachtet, die kurz oberhalb der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes lag, ohne daß jedoch eine Beziehung zur relativen Refraktärzeit des Vorhofes bestand. In anderen Fällen wurde jedoch zwischen der Echozone und der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes eine Zone beobachtet, während der nicht-kompensatorische postextrasystolische Pausen auftraten (Sinusknoten-Reset). Das mittlere Echointervall (A_2-A_E) betrug 389,1 ± 125,6 ms, was einer mittleren Frequenz von 154/min entsprechen würde. Im gleichen Bereich lag auch die mittlere Frequenz der nur kurzen Sinusknotentachykardien.

Ein Sinusknoteneintrittsblock wurde 6 mal unmittelbar vor Erreichen der effektiven Refraktärzeit des Vorhofes beobachtet. Dagegen trat er 2 mal bei wesentlich längeren Kopplungsintervallen mit einer zwischengeschalteten Zone des Reset oder mit Echoschlägen auf. Bei Patienten, die nur einen Eintrittsblock demonstrierten, war die SACT mit 171,3 ± 40,4 ms wesentlich länger als bei Patienten mit oder ohne Sinusknotenechos.

Die Daten dieser Patienten wurden mit 262 Patienten verglichen, bei denen ebenfalls eine programmierte Einzelstimulation durchgeführt worden war, bei denen jedoch kein Sinusknoten-Reentry beobachtet werden konnte. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen elektrophysiologischen Parametern (Tab. 11).

Kurze Sinusknoten-Reentry-Tachykardien oder -Salven wurden bei 8 Patienten beobachtet. In keinem Fall hielten diese Tachykardien länger an. Bis auf eine Ausnahme (Abb.65) endeten alle Tachykardien spontan, so daß die Wirkung vorzeitiger atrialer Stimuli nicht getestet werden konnte. Bei zwei Patienten wurden Tachykardien erst nach Beendigung einer hochfrequenten Vorhofstimulation manifest (Abb. 17). Sie hielten in einem Fall 5 Zyklen, im anderen 14 Zyklen an und endeten spontan, nachdem zunächst deutliche Schwankungen der Periodendauer auftraten. Beide Patienten, die anamnestisch Tachykardien angegeben hatten, wiesen bei Einzelstimulation kurze, als Sinusknoten-Reentry gedeutete Salven auf.

3.6.4 Diskussion

Trotz einer zunehmenden Zahl von Berichten über die Beobachtung von Sinusknoten-Reentry und -Eintrittsblock im Rahmen klinisch-elektrophysiologischer Untersuchungen ist noch offen, welche klinische Bedeutung diesem Phänomen zukommt. Die paroxysmale Sinusknotentachykardie ist kein in der Klinik bekannter Begriff. Die wenigen bisher vorliegenden Berichte über spontan auftretende Tachykardien, die im Katheterlabor als Sinustachykardie reproduziert werden konnten, lassen erkennen, daß es sich meistens um relativ langsame Formen handelt, so daß leicht die Fehldiagnose einer situationsbedingten Sinustachykardie gestellt werden kann (CURRY u. KRIKLER 1977). Bei keinem unserer beiden Patienten, die über anfallsweises Herzjagen klagten, gelang

eine elektrokardiographische Dokumentation einer Tachykardie. Die Zykluslänge der bisher in der Literatur beschriebenen anhaltenden Sinusknoten-Reentry-Tachykardien war relativ lang (CURRY u. KRIKLER 1977), während bei den meisten der hier beschriebenen Patienten das Echo-Intervall einzelner Echoschläge deutlich kürzer war. Möglicherweise stellt ein langes Echo-Intervall eine wesentliche Voraussetzung dafür dar, daß die Tachykardie fortbesteht. Dies ließe sich durch eine innerhalb des Sinusknotens lokalisierte Erregungswelle erklären, während bei kürzeren Echointervallen die Erregung nur einzelne Abschnitte des Sinusknotens erfaßt und dann sofort wieder den Vorhof depolarisieren würde.

Bisher besteht Unsicherheit, wie das Auftreten eines Sinusknoten-Reentry während Vorhofstimulation gewertet werden soll. In den meisten bisherigen Studien wird die Meinung vertreten, daß keine Beziehung zwischen Sinusknoten-Reentry und Sinusknoten-Dysfunktion bestehe (BREITHARDT u. Mitarb. 1976, CURRY u. KRIKLER 1977, CHILDERS u. Mitarb. 1973, PAULAY u. Mitarb. 1973b, WU u. Mitarb. 1975). Für diese These liegen jedoch bisher noch keine beweisenden Daten vor. So kann in einzelnen Fällen eine Sinusknoten-Dysfunktion bestehen (Tab. 10). PARITZKY u. Mitarb. (1974) beobachteten einen Patienten mit einer sinu-atrialen Leitungszeit von 200 ms. Nach Gabe von Atropin nahm die SACT auf 70 ms ab, und es konnten keine Echoschläge mehr ausgelöst werden. STRAUSS u. GEER (1977) vermuten, daß eine normale SACT die Entstehung eines Sinusknoten-Reentry begünstige. Ihre Argumente beruhen auf der theoretischen Überlegung, daß bei identischen perinodalen Refraktärzeiten im Falle einer verlängerten SACT große Teile des Sinusknotens sich von der spontanen Erregung wieder erholt haben, bevor der vorzeitige Impuls vom Vorhof in den Sinusknoten gelangt. Daher wird nicht genügend perinodales Gewebe vorgefunden, das noch relativ refraktär ist. Umgekehrt dürfte bei einer kurzen SACT ein vorzeitiger Impuls noch große Areale im Sinusknoten in unvollständig erregbarem Zustand vorfinden, welches eine

gute Voraussetzung für eine fragmentierte Erregungsleitung bieten würde.

In der vorliegenden Untersuchung war der Mittelwert der SACT bei Patienten mit Sinusknoten-Reentry mit 124,4 ± 40,1 ms deutlich, jedoch nicht signifikant länger als bei Patienten ohne Sinusknoten-Reentry (108,6 ± 37,1 ms). Eine deutliche Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit über 2 Sekunden kam nur bei einem Patienten vor. Im Einzelfall können somit doch deutliche Verlängerungen der SACT auftreten (Tab. 10), was gegen die von STRAUSS u. GEER (1977) vertretenen Thesen sprechen würde. Da sich im Vergleich zu den Patienten ohne Sinusknoten-Reentry kein signifikanter Unterschied der verschiedenen Parameter fand, kann angenommen werden, daß eine mit den zur Verfügung stehenden elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden faßbare Störung der Sinusknotenfunktion nicht vorzuliegen scheint. Somit kann der Nachweis eines Sinusknoten-Reentry alleine noch nicht als ein Hinweis für eine Sinusknoten-Dysfunktion gewertet werden.

Tab. 11: Elektrophysiologische Daten zur Sinusknotenfunktion

Patientengruppe	n	FREQMIN	PERIOD	SRT_{MAX}	$CSRT_{MAX}$	TOTAL SRT	SACT	CHADTPT/Typ 2/NO SACT
I NORMALE	51	-	749,4 ± 138,7	1026,2 ± 190,6	278,0 ± 97,0	1.173 ± 0,11	87,5 ± 19,3	-
II SK-Dysfunktion	150	41,5 ± 8,1	1055,3 ± 238,7***	2048,2 ± 1454,1***	931,5 ±1041,9***	1.566 ± 0,550***	126,6 ± 47,1***	-
asymptomat.	36	45,5 ± 7,9 } **	986,7 ± 252,8 } n.	1856,5 ± 1216,9 } n.	883,8 ± 255,9 } n.	1.495 ± 0,451 } n.	136,4 ± 50,7 } n.	
symptomat.	108	40,3 ± 7,7	1079,8 ± 232,7 } s.	2146,9 ± 1555,1 } s.	975,8 ± 991,5 } s.	1.603 ± 0,585 } s.	123,1 ± 46,1 } s.	-
1. Isol.Sinus-bradykardie	72	42,5 ± 7,8	1066,2 ± 227,6***	1895,5 ± 973,4***	843,8 ± 943,1***	1.487 ± 0,481***	121,3 ± 49,3***	5 / 2 / 12
asymptomat.	18	46,4 ± 6,8 } o	1002,3 ± 263,6 } n.	1800,4 ± 1134,8 } n.	844,8 ±1161,0 } n.	1.427 ± 0,430 } n.	129,1 ± 65,6 } n.	-
symptomat.	54	41,5 ± 7,7	1084,6 ± 215,9 } s.	1934,3 ± 932,9 } s.	853,4 ± 884,4 } s.	1.5131± 0,502 } s.	118,5 ± 43,1 } s.	-
2. SA-Block	40	38,5 ± 7.6	1063,3 ± 230,0***	2162,8 ± 1254,0***	1099,0 ±1257,7***	1.762 ± 0,645***	126,4 ± 33,6***	6 / 2 / 6
asymptomat.	6	43,6 ±11,4 } n.	1056,0 ± 256,0 } n.	2504,3 ± 2031,2 } n.	1445,4 ±2137,8 } n.	1.841 ± 0,621 } n.	138,2 ± 42,0 } n.	
symptomat.	31	37,6 ± 6,4 } s.	1056,4 ± 231,8 } s.	2115,2 ± 1084,2 } s.	1058,8 ±1043,7 } s.	1.786 ± 0,667 } s.	123,6 ± 31,8 } s.	
3. BRADY-TACHY	29	41,8 ± 7,5	1110,3 ± 242,1***	2478,0 ± 2473,0***	1016,7 ±1070,4***	1.578 ± 0,576***	139,4 ± 58,4***	0 / 1 / 0
asymptomat.	8	41,0 ±10,3 } n.	1018,4 ± 187,1 } n.	2439,8 ± 1892,7 } n.	1453,7 ±2126,2 } n.	1.728 ± 0,645 } n.	149,8 ± 31,4 } n.	
symptomat.	21	39,2 ± 7,0 } s.	1153,2 ± 256,7 } s.	2757,0 ± 2782,3 } s.	1149,3 ±1167,4 } s.	1.616 ± 0,673 } s.	141,8 ± 64,9 } s.	-
4. Isol.SA-Block	9	-	756,0 ± 158,7 1)*** 2)** 3)***	1340,6 ± 327,9***	584,6 ± 382,6***	1.285 ± 0,223	123,8 ± 40,0**	-
III Isol.int. VH-Flimmern	36	-	817,4 ± 143,3	1261,2 ± 365,7***	429,0 ± 355,9*	1,211 ± 0,113	104,6 ± 22,4*	-
IV AV-/IV- Block	172	-	779,2 ± 160,3	1123,9 ± 247,3°	338,7 ± 137,6*	1,220 ± 0,154	107,8 ± 31,9**	0 / 3 / 5
V Sonstige	90	-	789,0 ± 173,2	1145,2 ± 304,8°	345,1 ± 208,5	1.215 ± 0,146	103,0 ± 33,1°	

° P 0,02 * P 0,01 ** P 0,001 *** P 0.0001 Gegen NORMALE, wenn nicht weiteres angegeben

4. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN BEI PATIENTEN MIT UND OHNE SINUSKNOTEN-DYSFUNKTION

4.1 Normalpersonen

Die mittlere spontane Periodendauer betrug bei den Normalpersonen 749,4 ± [illegible]7 ms, entsprechend einer mittleren Herzfrequenz von 80/min (Tab. 11). Die mittlere maximale SRT betrug 1026,2 ± 190,6 ms, die mittlere $CSRT_{max}$ 278,0 ± 97 ms. Berücksichtigt man eine doppelte Standardabweichung, so ergibt sich als oberer Wert der Norm für die SRT_{max} ca. 1400 ms, für die $CSRT_{max}$ ca. 470 ms. Im Vergleich zur spontanen Periodendauer macht die SRT_{max} durchschnittlich 137 % aus. Der obere Normwert von etwa 1400 ms entspricht 187 % der spontanen Periodendauer.

Der Mittelwert der Gesamterholungszeit der ersten fünf Zyklen nach hochfrequenter Stimulation betrug 1,173 ± 0,110 (bezogen auf die spontane Periodendauer). Als oberer Wert der Norm wäre somit 1,393 anzusehen ($\bar{x} \pm 2\ s_x$). Eine Verlängerung der auf die erste Pause nach Stimulationsende auftretenden Intervalle auf das Doppelte der spontanen Periodendauer (sekundäre Pause) wurde bei keinem der NORMALPERSONEN beobachtet.

Die SACT wurde bei 33 NORMALPERSONEN bestimmt. Sie betrug 87,5 ± 19,3 ms (Tab. 11). Somit ist der obere Normwert mit 126 ms ($\bar{x} \pm 2\ s_x$) anzusetzen. Ein Typ II, ein chaotisches Muster, oder das Auftreten eines His-Ersatzrhythmus nach vorzeitiger bzw. hochfrequenter Stimulation wurde nicht beobachtet.

Eine Altersabhängigkeit ließ sich, zumindestens jenseits des 20. Lebensjahres, weder für die SRT_{max}, $CSRT_{max}$, TOTAL-SRT noch für die SACT finden (Abb. 25, 26, 54).

4.1.1 Diskussion der Befunde bei Normalpersonen

Die bisherigen Untersuchungen zur Ermittlung von Normalwerten der Sinusknotenfunktion wurden überwiegend bei relativ kleinen Kollektiven durchgeführt, die zudem Patienten mit andersartigen Störungen der Erregungsleitung oder -bildung umfaßten.

In Übereinstimmung mit den Befunden der Literatur betrug die mittlere maximale Sinusknotenerholungszeit etwa 1000 ms (BLEIFELD u. Mitarb. 1974, BREITHARDT u. Mitarb. 1977, DELIUS u. Mitarb. 1975, DHINGRA u. Mitarb. 1973, FERRER 1973, GRENDAHL u. Mitarb. 1976, GROHMANN u. Mitarb. 1972, MANDEL u. Mitarb. 1972, NARULA u. Mitarb. 1972, ROSEN u. Mitarb. 1971, RUPP u. Mitarb. 1974, SEIPEL u. Mitarb. 1974, STEINBECK u. Mitarb. 1975, 1976). Die Frequenz-korrigierte Sinusknotenerholungszeit (CSRT) beträgt normalerweise 278 $\pm$ 97 ms, was mit den Befunden von NARULA u. Mitarb. (1972) übereinstimmt.

Im allgemeinen sind die untersuchten "Normalpersonen" jünger als die Patienten mit Sinusknotendysfunktion. KULBERTUS u. Mitarb. (1975) berichteten jedoch, daß die Sinusknotenerholungszeit auch bei älteren Menschen (50 - 72 Jahre) in den oben genannten Normbereich fällt. In höherem Alter sind möglicherweise längere Werte der SRT_{max} noch als normal anzusehen. So berichteten OKIMOTO u. Mitarb. (1976), daß die mittlere SRT_{max} bei 35 alten Patienten (mittleres Alter 78,2 Jahre) 1363 $\pm$ 188 ms betrug. Im eigenen Kollektiv fanden sich nur relativ wenige Personen in dieser Altersgruppe. Doch soll auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren die absolute und Frequenz-korrigierte Sinusknotenerholungszeit im Bereich derer von Erwachsenen liegen (YABEK u. Mitarb. 1976).

Die bei 33 "Normalpersonen" bestimmte SACT stimmt weitgehend mit den Befunden der eigenen Untersuchungen aus früheren Jahren bei kleineren Kollektiven überein (BREITHARDT u. SEIPEL 1976, BREITHARDT u. Mitarb. 1975, 1977, SEIPEL u. Mitarb. 1974). Ähnliche Werte wurden auch in jüngster Zeit von anderen Arbeitsgruppen angegeben (CROOK u. Mitarb. 1976, ENGEL u. Mitarb. 1973b, 1976, HIRSCHFELD u. Mitarb. 1975, MASINI u. Mitarb. 1975a, b, MEDVEDOWSKY u. Mitarb. 1975, 1976, SCHEINMAN u. Mitarb. 1973, 1976, STEINBECK u. LÜDERITZ 1975, THEISEN u. Mitarb. 1976). Während bei den früheren Untersuchungen als obere Grenze der Norm 120 ms angenommen wurde, muß bei dem jetzt erweiterten Kollektiv ein etwas höherer Wert von 126 ms als oberer Normwert der SACT angegeben werden. Dies entspricht den Angaben von REIFFEL u. Mitarb. (1975) sowie von ROSTOCK u. v.KNORRE (1976, 1977). Einige Arbeitsgruppen beziehen in die Gruppe der Normalpersonen auch Patienten mit Störungen der atrioventrikulären oder intraventrikulären Erregungsleitung (DHINGRA u. Mitarb. 1975) oder mit einer koronaren Herzkrankheit (CROOK u. Mitarb. 1976, DHINGRA u. Mitarb. 1975) mit ein. Dies erscheint jedoch nicht zulässig, da sich Störungen der Sinusknotenfunktion bei diesen Patienten nicht mit letzter Sicherheit ausschließen lassen (DIGHTON 1975, RASMUSSEN 1971) (s. Kapitel 4.4).

4.2 Patienten mit SK-Dysfunktion

4.2.1 Sinusknotenfunktion

Die Einzelwerte der spontanen Periodendauer, der SRT_{max}, der $CSRT_{max}$, der TOTAL-SRT und der SACT sowie der minimalen Herzfrequenz im Langzeit-EKG sind in Abb. 74 bis 76 dargestellt, während Tab. 11 eine zusammenfassende Übersicht bietet.

Die <u>spontane Periodendauer</u> war sowohl bei der Gesamtheit der Patienten mit SK-DYSFUNKTION als auch bei den einzelnen Untergruppen (außer isoliertem SA-Block) signifikant länger als bei den Normalpersonen und bei den Personen mit atrio-ventrikulären und/oder intraventrikulären Leitungsstörungen. Dagegen unterschied sich die spontane Periodendauer bei Patienten mit isoliertem SA-Block nicht von derjenigen der NORMALPERSONEN und der Patienten mit AV- und/oder IV-Leitungsstörungen. Die während der Untersuchungen gemessene durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten mit Sinusknotendysfunktion unterschied sich mit 57/min (entsprechend 1055 ms) signifikant von der bei den gleichen Patienten beobachteten minimalen Herzfrequenz von 41,5/min während des Langzeit-EKGs. Dieser Unterschied erklärt sich durch die besondere psychische Belastung des Patienten durch eine derartige Untersuchung und die Tatsache, daß die Erkrankung des Sinusknotens teilweise phasenförmig verläuft.

Die <u>SRT_{max}</u> (2048,2 ± 1454,1 ms) und <u>$CSRT_{max}$</u> (931,5 ± 1041,9 ms) waren bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION im Vergleich zu den NORMALPERSONEN signifikant länger ($P < 0,0001$) (Tab. 11). Bei manchen Patienten lagen die Werte jedoch noch innerhalb des Normbereiches. Andere wiesen dagegen teilweise extreme Verlängerungen der einzelnen Parameter auf. Die SRT_{max} war bei 79 % der Patienten mit SK-DYSFUNKTION über 1400 ms (oberer Wert der Norm) verlängert; Verlängerungen über 3000 ms fanden sich in 13,2 % der Fälle. Der längste Wert der SRT_{max} betrug 14 000 ms, wobei jedoch bereits nach 5600 ms ein His-Ersatzrhythmus mit retrograder Blockierung auftrat. Die $CSRT_{max}$ war in 56,9 % der Patienten über den Normbereich verlängert (> 470 ms), dabei lagen bei 12,5 % die Werte noch knapp oberhalb des Normbereiches zwischen 471 ms und 550 ms.

Die <u>TOTAL-SRT</u> war bei SK-DYSFUNKTION mit 1,566 ± 0,55 signifikant ($P < 0,0001$) gegenüber den NORMALPERSONEN verlängert (Tab. 11).

Bei 45,4 % der Patienten mit SK-DYSFUNKTION lagen die Werte oberhalb des Normbereich (> 1.400). 42 Patienten (28 %) wiesen eine abrupte Verlängerung einzelner Post-Stimulationsintervalle auf das doppelte der spontanen Periodendauer auf (sekundäre Pausen) (Abb. 14 und 15). Bei 17 dieser Patienten fand sich eine derartige abrupte Verlängerung nur auf einer Stimulationsstufe; bei den restlichen 25 Patienten konnte die Verlängerung auf zwei oder mehr Stimulationsstufen beobachtet werden. 76 % der Patienten mit sekundären Pausen waren symptomatisch. Schwindel oder Synkopen fanden sich jedoch mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit sekundären Pausen. Die SRT_{max} war bei Patienten mit sekundären Pausen signifikant länger als bei solchen ohne sekundäre Pausen (2647 ± 1281,3 ms gegenüber 1818,7 ± 1456,0 ms; $P < 0{,}002$). Ähnliches gilt auch für die $CSRT_{max}$ (1547,2 ± 1331,0 ms gegenüber 697,0 ± 798,4 ms; $P < 0{,}001$). Die minimale Herzfrequenz im Langzeit-EKG war bei Patienten mit sekundären Pausen signifikant niedriger als bei den restlichen Patienten (38,6 ± 7,8 gegenüber 42,7 ± 7,9 min^{-1}; $P < 0{,}01$). Dagegen bestand kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, der Länge der SACT oder der spontanen Periodendauer und dem Auftreten sekundärer Pausen.

Die mittlere SACT betrug bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION 126,6 ± 47,1 ms (Tab. 11). Dieser Mittelwert liegt an der oberen Grenze der Norm. Der Unterschied zu den Normalpersonen war signifikant ($P < 0{,}001$). In 50 % der Fälle lag die SACT oberhalb des Normbereiches. Elfmal fand sich ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen, wobei alle Patienten Beschwerden wie Schwindel oder Synkopen angaben. Fünfmal fand sich eine progressive Verlängerung der postextrasystolischen Pausen (Typ II); vier dieser Patienten waren symptomatisch. 18 mal konnte die SACT nicht berechnet werden, da sich kein typisches biphasisches Muster der postextrasystolischen Pausen fand. Das Verhalten der postextra-

systolischen Pausen bei diesen Patienten ähnelte weder dem chaotischen Muster noch dem Typ II. Alle diese Patienten waren symptomatisch.

Die einzelnen Parameter der SK-Funktion unterschieden sich nicht nur bei Vergleich der gesamten Gruppe mit SK-DYSFUNKTION von den NORMALPERSONEN, sondern auch bei Vergleich der einzelnen Untergruppen mit den NORMALPERSONEN (Tab. 11). Ebenso fanden sich Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen mit SK-DYSFUNKTION; diese waren jedoch zwischen den Patienten mit ISOL SB, SA-BLOCK bei SB oder BRADY-TACHY Syndrom nicht signifikant. Lediglich Patienten mit ISOL SA-BLOCK stellten eine Besonderheit dar, da sie signifikant jünger (36,0 ± 18,2 Jahre) als alle anderen drei Untergruppen mit SK-DYSFUNKTION waren ($P < 0,0001$). Auch die spontane Periodendauer war bei Patienten mit ISOL SA-BLOCK gegenüber den restlichen drei Untergruppen mit 756,0 ± 158,7 ms signifikant kürzer ($P < 0,001$ bzw. 0,0001); dagegen waren SRT_{max}, $CSRT_{max}$ und TOTAL-SRT zwar etwas kürzer, ohne sich jedoch signifikant zu unterscheiden. Die SACT war bei Patienten mit ISOL SA-BLOCK praktisch mit den Werten der anderen drei Gruppen identisch.

Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom waren deutlich älter (61,2 ± 10,2 Jahre) als Patienten mit ISOL SB (55,4 ± 14,3 Jahre) oder solchen mit SA-BLOCK bei SB (55,0 ± 13,2 Jahre). Die mittlere spontane Periodendauer, die SRT_{max} und die SACT waren deutlich länger, während die $CSRT_{max}$ und die TOTAL-SRT nur im Vergleich zu den Patienten mit ISOL SB länger war. Die niedrigste minimale Herzfrequenz wurde bei Patienten mit SA-BLOCK bei SB beobachtet (38,8 ± 7,6 min^{-1}). Symptomatische Patienten hatten innerhalb der einzelnen Untergruppen jeweils niedrigere minimale Herzfrequenzen als die asymptomatischen Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nur bei Betrachtung der Gesamtheit der Patienten mit

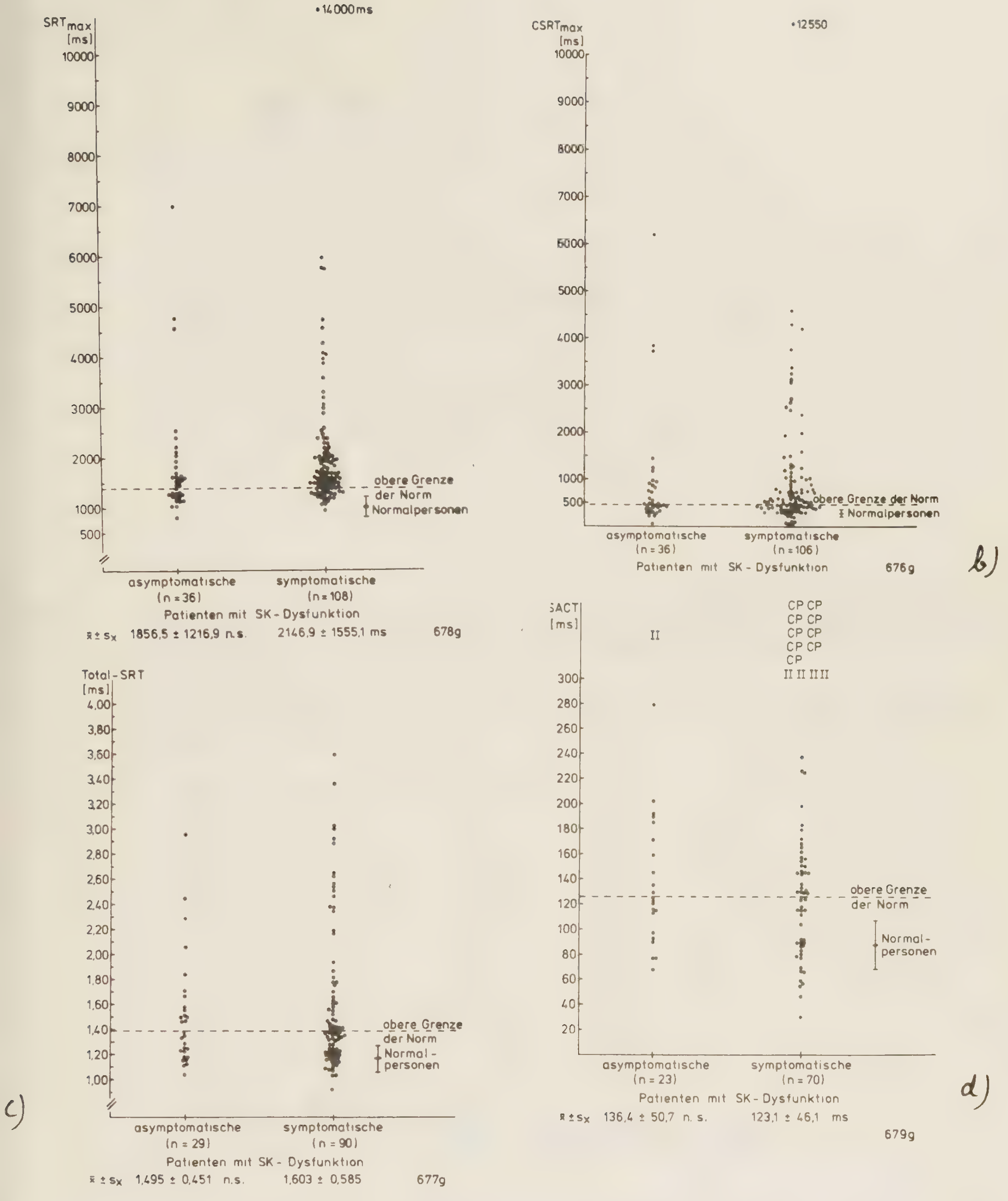


Abb.74 a-d: Einzelwerte der maximalen Sinusknotenerholungszeit (SRT_{max}), der frequenzkorrigierten SRT ($CSRT_{max}$), der Gesamterholungszeit des Sinusknotens während der ersten 5 Zyklen (TOTAL-SRT) und der sinu-atrialen Leitungszeit bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion in Abhängigkeit von den Beschwerden. Die obere Grenze der Norm für die einzelnen Parameter sowie Mittelwert und Standardabweichung der Einzelwerte bei Normalpersonen sind eingezeichnet.
CP= chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen oder Typ II,
II = Typ II der postextrasystolischen Pausen.

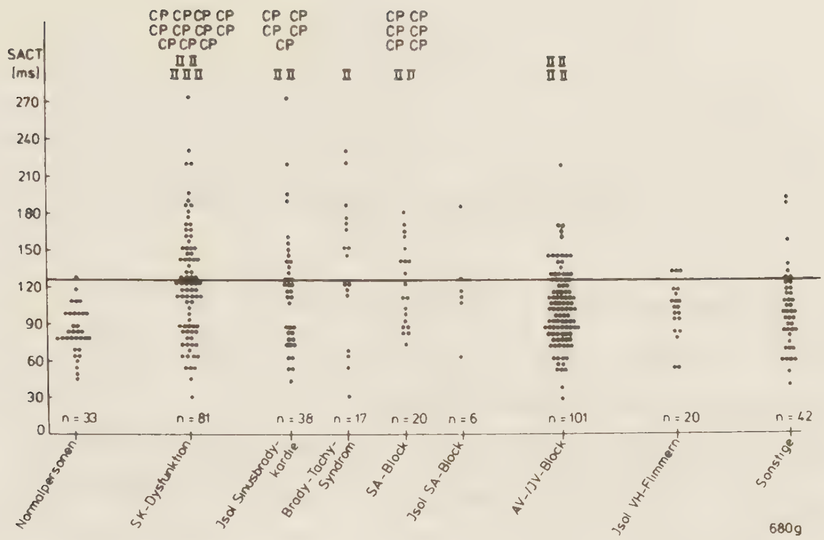


Abb.75: Einzelwerte der sinu-atrialen Leitungszeit (SACT) bei Normalpersonen, Patienten mit Sinusknotendysfunktion (einschließlich Untergruppen) sowie verschiedenen anderen Patienten. Horizontale Linie: obere Grenze der Norm. Abkürzungen s. Abb. 74.

Die Zahlenangaben beziehen sich auf die Zahl der Patienten, bei denen die SACT berechenbar war.

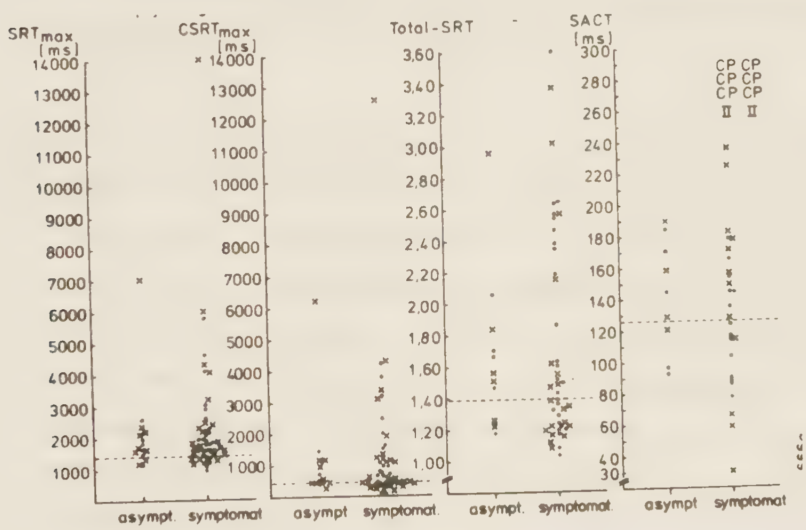


Abb.76: Elektrophysiologische Befunde bei Patienten mit SA-Block und Sinusbradykardie (•) und mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom (✗) in Abhängigkeit von der Symptomatik. Die oberen Grenzen der Norm für die einzelnen Parameter sind durch eine gestrichelte Linie wiedergegeben.

SK-DYSFUNKTION signifikant ($P < 0,001$).

Die TOTAL-SRT war mit 1,762 ± 0,645 bei Patienten mit SA-BLOCK bei SB signifikant länger als bei Patienten mit ISOL SB (1,487 ± 0,481; $P < 0,02$); dagegen war der Unterschied zu den übrigen Untergruppen mit SK-DYSFUNKTION nicht signifikant. Sekundäre Pausen, die einem Vielfachen der spontanen Periodendauer entsprachen, wurden bei 20/72 Patienten mit ISOL SB (27,8 %), 16/40 Patienten mit SA-BLOCK bei SB (40 %), 5/29 Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom (17,2 %) und 1/9 Patienten mit ISOL SA-BLOCK (11 %) beobachtet. Zusätzlich wurden häufig sekundäre Pausen beobachtet, die nicht das Doppelte der spontanen Periodendauer erreichten. Diese Pausen kamen bei 44,5 % der Patienten mit ISOL SB, 52,5 % der Patienten mit SA-BLOCK bei SB, 55 % der Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom sowie bei 22 % der Patienten mit ISOL SA-BLOCK vor.

Chaotisches Muster: Insgesamt 11 der 150 Patienten mit Sinusknotendysfunktion wiesen ein chaotisches Muster (CP) auf (Abb. 38, 39). Ein Vergleich der Patienten mit und ohne ein chaotisches Muster ergab keinen Unterschied hinsichtlich des Alters, der minimalen Herzfrequenz, der SRT, der CSRT, der TOTAL-SRT sowie der spontanen Periodendauer. Dagegen waren die Schwankungen der spontanen Periodendauer bei Patienten mit chaotischem Muster größer als bei den übrigen Patienten. Die Standardabweichung der spontanen Periodendauer, bestimmt anhand von 10 Zyklen, betrug bei Patienten mit chaotischem Muster 113 ± 111,7 ms, bei Patienten ohne chaotisches Muster jedoch nur 56,6 ± 50,2 ms. Ein Patient mit CP wies eine Standardabweichung von 360 ms auf. Sofern man diesen Patienten nicht berücksichtigt, beträgt die mittlere Standardabweichung der Patienten mit CP 72,3 ± 28,4 und ist somit nur gering höher als die der übrigen Patienten.

Es ließ sich kein bedeutsamer Unterschied in der Häufigkeit und der Art der zugrunde liegenden Rhythmusstörungen bei Patienten mit und ohne CP finden (Tab. 12).Sechsmal fand sich ein CP im Rahmen einer Sinusbradykardie mit SA-Blockierungen, fünfmal bei Patienten mit isolierter Sinusbradykardie. Patienten mit CP waren überwiegend symptomatisch. So berichteten 18,2 % über Synkopen und 9o,9 % über Schwindel, während die Häufigkeit dieser Beschwerden bei Patienten ohne CP 34,2 % bzw. 5o,5 % betrug.

Korrelation zwischen klinischen und elektrophysiologischen Befunden: Der Nachweis eines abnormen elektrophysiologischen Befundes muß noch nicht von klinischer Relevanz sein. Entscheidend ist, ob ein derartiger Befund hilft, die Symptomatik des Patienten zu erklären oder ob er eine Information liefert über den zugrundeliegenden Schweregrad der funktionellen Störungen und die sich hieraus ergebenden prognostischen Gesichtspunkte. Daher wurden die einzelnen Parameter mit den Beschwerden der Patienten (Synkopen, Schwindel) verglichen. Hierbei wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen eine klare Aussage über die Art der Beschwerden möglich war. Patienten mit "fraglichen" Beschwerden wurden nicht berücksichtigt.

Die minimale Herzfrequenz war bei symptomatischen Patienten mit Sinusknotendysfunktion signifikant ($P < 0.001$) kürzer (40,3 ± 7,9/min) als bei Patienten ohne Beschwerden (45,5 ± 7,9/min) (Abb. 4a). Ähnlich verhielt sich auch die minimale Herzfrequenz bei Patienten mit isolierter Sinusbradykardie (Tab. 11). Bei den übrigen Untergruppen mit SK-DYSFUNKTION wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede der minimalen Herzfrequenz zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten gefunden.

Die SRT_{max} war bei symptomatischen Patienten zwar länger als bei den asymptomatischen, jedoch war dieser Unterschied ebensowenig

Tab. 12: Rhythmusstörungen bei Patienten mit SK-Dysfunktion und chaotischem Muster

	Patienten mit n = 11	Patienten ohne n = 139
permanente Sinusbradykardie	Ø	12,6 %
intermittierende Sinusbradykardie	100 %	81,1 %
intermittierendes VH-Flimmern	0 %	19,8 %
SA-Block	54,5 %	34,2 %
SK-Stillstand	9,1 %	1,8 %
AV-Rhythmus	9,1 %	18,9 %
AV-Dissoziation	0 %	5,4 %
SVES	27,3 %	32,4 %
AV I°	9,1 %	10,8 %
AV II° Typ I	0 %	1,8 %
AV II° Typ II	0 %	
LAH	9,1 %	19,8 %
VES	36,4 %	36,0 %
Synkopen	18,2 %	34,2 % (3,6% fraglich)
Schwindel	90,9 %	50,5 % (2,7 % ")

wie Unterschiede der Mittelwerte der $CSRT_{max}$, der TOTAL-SRT und der SACT signifikant (Abb. 74). Patienten mit einer SRT_{max} oberhalb der Norm waren in 78,4 % der Fälle symptomatisch. Von 18 Patienten mit einer SRT_{max} über 3000 ms waren sogar 83,3 % symptomatisch. Dagegen waren 80,5 % der Patienten mit einer SRT_{max} über 2000 ms ebenfalls symptomatisch. Es gab jedoch auch Patienten, die trotz erheblich verlängerter SRT_{max} bis auf Werte zwischen 5 bis 7 sec keine Beschwerden angaben. Nur einer dieser Patienten hatte anamnestisch Tachykardien gehabt. Die beiden anderen Patienten gehörten zur Gruppe mit isolierter Sinusbradykardie, so daß bisher die Verlängerung der posttachykarden Pause (SRT) noch nicht manifest werden konnte.

Auch bei Betrachtung der TOTAL-SRT waren 75 % der Patienten mit verlängerten Werten (über 1,39) symptomatisch. Patienten mit einer TOTAL-SRT über 2,0, was einer Verdopplung der spontanen Periodendauer entspricht, waren sogar in 80,9 % symptomatisch.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Vergleich der SACT-Werte gefunden (Abb. 74). 73 % der Patienten mit pathologischen Werten (über 126 ms) waren symptomatisch. Nimmt man noch die Patienten mit Typ II oder einem chaotischen Muster (CP) hinzu, so waren sogar 79 % der Patienten mit verlängerter SACT, Typ II oder CP symptomatisch. Ein chaotisches Muster wurde bisher nur bei symptomatischen Patienten gefunden.

Prinzipiell ähnlich verhielten sich die einzelnen Parameter bei getrennter Betrachtung der einzelnen Untergruppen.

Korrelationen zwischen Beschwerden und invasiven Parametern:
Ähnlich wie in Kapitel 2.2, sollen verschiedene invasive Parameter der Sinusknotenfunktion mit dem Vorhandensein von Beschwerden wie Synkopen oder Schwindel korreliert werden.

Hierfür wurden folgende Parameter benutzt:
1. SRT_{max};
2. Recovery eines Ersatzrhythmus (RT-ESCAPE);
3. TOTAL-SRT;
4. SACT;
5. Vorhandensein eines chaotischen Musters (CP).
Die Rigidität der einzelnen Parameter wurde, wie in Tab. 13 dargestellt, variiert.

Tab. 13 Vergleich invasiver Parameter der Sinusknotenfunktion mit den Beschwerden

Kriterien	I	II	III	IV	V	VI
SRT_{max}	≥ 5000	≥ 3000	≥ 3000	≥ 2000	≥ 2000	≥ 2000 ms
RT-ESCAPE	≥ 5000	≥ 3000	≥ 3000	≥ 2000	≥ 2000	≥ 2000 ms
TOTAL-SRT	≥ 2,000	≥ 2,000	≥ 2,000	≥ 2,000	≥ 2,000	≥ 2,000
SACT	≥ 190	≥ 190	≥ 160	≥ 190	≥ 160	≥ 140 ms
CP	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Sensitivität (richtig-positiv)	27,8	34,4	38,9	46,3	50	57,4 %
Spezifität (richtig-negativ)	77,8	75	69,4	69,4	63,9	61,1 %
falsch-positiv	21,1	19,6	20,8	18,0	19,4	18,4 %
falsch-negativ	73,6	72,4	72,5	69,9	70,1	67,6 %

Die Sensitivität und Spezifität der gewählten Parameter für die Identifizierung von Patienten mit und ohne Beschwerden schwankt je nach den gewählten Grenzwerten erheblich. Bei niedrigster Sensitivität (27,8 %) ergab die Kombination I (Tab. 13) die höchste Spezifität (77,8 %). Der Anteil der Patienten, bei denen dieser Parameter nicht mit dem Vorhandensein von Beschwerden übereinstimmte, ist mit 73,6 % sehr hoch. Durch Senkung der unteren Grenze für SRT_{max} und RT-ESCAPE auf $\geq$ 3000 ms (Kriterienkombination II) änderten sich die Relationen nur wenig. Wurden zusätzlich Patienten mit einer SACT $\geq$ 160 ms (anstatt $\geq$ 190 ms) einbegriffen (Kriterium III), nahm die Sensitivität auf 38,9 % zu und die Spezifität auf 69,4 % ab. Weitere Erniedrigung der Grenzen für SRT_{max} und RT-ESCAPE auf je $\geq$ 2000 ms (Kriterium IV) führte zu einer Zunahme der Sensitivität auf 46,3 %, ohne daß sich die Spezifität wesentlich änderte (69,4 %). Auch trat keine bedeutsame Änderung der Häufigkeit falsch-positiver und falsch-negativer Befunde ein. Durch weitere Erniedrigung des Grenzwertes für SACT auf $\geq$ 160 ms (Kriterium V) bzw. auf $\geq$ 140 ms (Kriterium VI) führte schließlich zu einer weiteren Verbesserung der Sensitivität auf 50 bzw. 57,4 %, wobei jedoch ein Abfall der Spezifität auf 63,9 % und 61,1 % in Kauf genommen werden mußte. Der Anteil der falsch-negativen Befunde blieb immer relativ hoch und schwankte bei den einzelnen Kriterien zwischen 73,6 % und 67,6 %. Das bedeutet, daß bei einem großen Teil der Patienten mit Beschwerden die invasiven Parameter keine Erklärung für diese Beschwerden bieten konnten.

4.2.2 Atrioventrikuläre Erregungsleitung bei SK-DYSFUNKTION

Bei dem größten Teil der Patienten wurde neben der SK-Funktion auch die A-V Überleitung durch Ableitung der Potentiale des His'schen Bündels geprüft.

Es wurden drei Patientengruppen gebildet.

Gruppe 1: Patienten ohne Anhalt für SK-DYSFUNKTION und ohne Hinweise für Störungen der A-V- oder/und I-V-Leitung (n = 90),

Gruppe 2: Patienten mit SK-DYSFUNKTION (n = 134),

Gruppe 3: Patienten mit Störungen der atrioventrikulären und/ oder intraventrikulären Leitung (n = 164).

Folgende Mittelwerte ($\pm s_x$) der A-H Zeit wurden bei den drei Patientengruppen gefunden:

Gruppe 1: 92,4 ± 22,2 ms

Gruppe 2: 100,8 ± 26,7 ms

Gruppe 3: 112,1 ± 58,0 ms.

Nur wenige Patienten konnten in Gruppe 1 und 3 bei einer Stimulationsfrequenz von 60/min untersucht werden, da die spontane Periodendauer oberhalb dieser Frequenz lag. Daher sind die Befunde bei dieser Stimulationsfrequenz wenig aussagefähig. Bei höheren Stimulationsfrequenzen nahm die A-H Zeit bei den Patienten mit SK-Dysfunktion wesentlich mehr zu als bei den restlichen Patientengruppen. Bei Stimulationsfrequenzen von 100, 140 und 160/min waren die A-H Zeiten bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION signifikant länger als bei den restlichen beiden Patientengruppen (Abb. 77). Auch der prozentuale Anteil von Patienten, die bei einer bestimmten Stimulationsfrequenz bereits im A-V Knoten blockierten, war bei den Patienten mit SK-DYSFUNKTION wesentlich größer (Abb. 78).

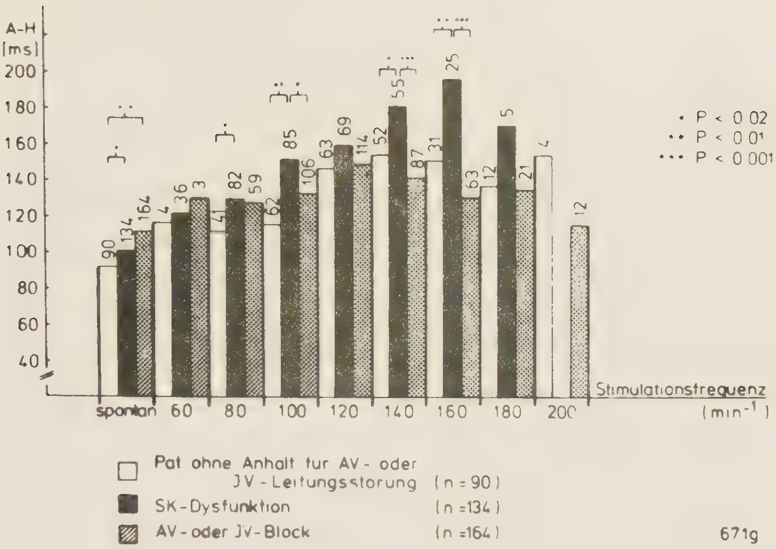


Abb.77: Verhalten der intranodalen Leitungszeit (A-H Zeit) bei hochfrequenter Vorhofstimulation bei verschiedenen Patientengruppen. Die Zahlen geben die Anzahl der bei der jeweiligen Stimulationsfrequenz untersuchten Patienten wieder.

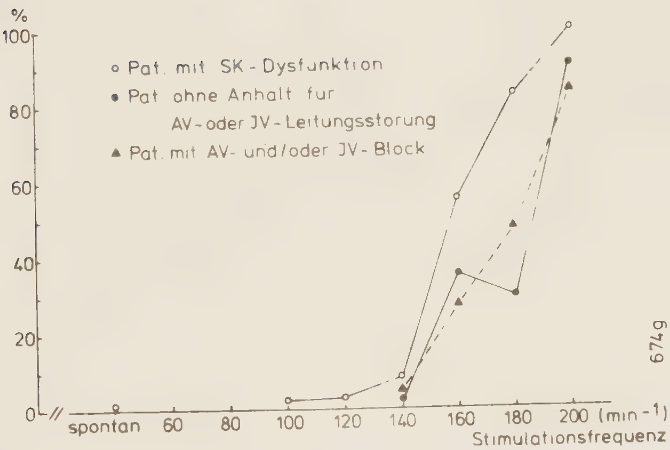


Abb.78: Prozentuale Häufigkeit von Patienten, die während hochfrequenter Vorhofstimulation auf den jeweiligen Frequenzstufen Blockierungen im AV-Knoten aufweisen.

Diese Befunde sind von wesentlicher Bedeutung für die Wahl des Stimulationsortes bei einer notwendig werdenden Schrittmachertherapie. Dennoch läßt sich bisher nicht aussagen, in welchem Prozentsatz die Patienten im weiteren Krankheitsverlauf spontan höhergradige A-V-Blockierungen entwickeln werden. Von einzelnen Autorengruppen wird daher die atriale Stimulation als Therapieverfahren der Wahl bei Patienten mit SK-DYSFUNKTION diskutiert (KLEINERT u. Mitarb. 1977). Eine endgültige Aussage über dieses Vorgehen läßt sich jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht machen.

4.3 Patienten mit isoliertem Vorhofflimmern

36 Patienten litten an intermittierendem Vorhofflimmern (Tab. 11). Die spontane Periodendauer dieser Patienten unterschied sich nicht von den Patienten mit AV- oder/und IV-Blockierung oder von den Normalpersonen. SRT_{max} und $CSRT_{max}$ waren jedoch sowohl gegenüber den Normalpersonen ($P < 0,0001$ bzw. $P < 0,01$) als auch gegenüber den Patienten mit AV- und/oder IV-Block ($P < 0,01$ bzw. $P < 0,02$) verlängert. Dennoch lagen die Werte zum großen Teil noch innerhalb des Normbereiches. Die Total-SRT unterschied sich bei diesen Patienten nicht von den Normalpersonen, den Patienten mit AV- und/oder IV-Block und den "sonstigen" Patienten. Sie war jedoch ebenso wie die SRT und CSRT im Vergleich zu der Gesamtgruppe mit SK-DYSFUNKTION signifikant kürzer. Die SACT war lediglich im Vergleich zu den Normalpersonen signifikant verlängert (Abb. 75).

4.4 Patienten mit atrio-ventrikulären und/oder intraventrikulären Leitungsstörungen (n = 172) sowie "sonstige" Patienten (n = 90)

Die Befunde sind in Tabelle 11 sowie in der Abbildung 75 wiedergegeben. Die SRT_{max}, $CSRT_{max}$ und die SACT waren bei Patienten mit AV-/IV-Block gegenüber den Normalpersonen signifikant verlängert. Der Mittelwert dieser Gruppe lag jedoch noch innerhalb des Normbereiches. Gegenüber den Patienten mit SK-DYSFUNKTION waren die gemessenen Parameter der SK-Funktion bei diesen Patienten jedoch signifikant kürzer.

Bei den "sonstigen" Patienten lagen die Werte in ähnlicher Weise zwischen denen der Normalpersonen und der Patienten mit SK-DYSFUNKTION.

4.5 Diskussion der Befunde

Obwohl das klinische Bild des Sinusknoten-Syndroms weitgehend bekannt ist (FERRER 1973), sind viele Fragen über die zu Grunde liegenden Mechanismen noch unbeantwortet. Bisherige Untersuchungen beschränkten sich überwiegend auf die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit (SRT) (BLEIFELD u. Mitarb. 1974, DELIUS u. Mitarb. 1975, ENGEL u. Mitarb. 1976, FERRER 1973, GUPTA u. Mitarb. 1974, MANDEL u. Mitarb. 1972, 1975, MOSS u. DAVIS 1974, RUBENSTEIN u. Mitarb. 1972, SEIPEL u. Mitarb. 1975) oder die Bestimmung der sinu-atrialen Leitungszeit (SACT) (BREITHARDT u. Mitarb. 1975, 1977, ENGEL u. Mitarb. 1976, MANDEL u. Mitarb. 1975, MASINI u. Mitarb. 1975, SCHEINMAN u. Mitarb. 1973, STEINBECK u. Mitarb. 1975, SEIPEL u. Mitarb. 1974). Dagegen gab es bisher nur wenige Studien, in denen beide Parameter bei einer größeren Zahl von Patienten geprüft wurden (BREITHARDT u. Mitarb. 1977, ENGEL u. Mitarb. 1976, STRAUSS u. Mitarb. 1976). NARULA u. Mitarb. (1972) benutzten als erste beide Verfahren bei einem größeren Patientenkollektiv. Sie interpretierten die Befunde der programmierten Einzelstimulation jedoch nicht im Sinne des Konzeptes der "sinu-atrialen Leitungszeit" (STRAUSS u. Mitarb. 1973).

Die vorliegenden Untersuchungen haben trotz teilweise starker Streuung der Einzelwerte deutliche Unterschiede einzelner Parameter der Sinusknotenfunktion bei verschiedenen Patientengruppen ergeben (Tab. 11). Neben diesen Unterschieden der Funktionsparameter des Sinusknotens fanden sich auch deutliche Altersunterschiede zwischen der Gruppe der Normalpersonen und einigen anderen Patientengruppen. Es zeigte sich jedoch, daß keine eindeutige Altersabhängigkeit der einzelnen Parameter vorlag (Abb. 25, 26, 54). Somit kann davon ausgegangen werden, daß das Alter, zumindestens in den untersuchten Altersgruppen, keinen Einfluß auf die Länge der einzelnen Parameter der Sinusknotenfunktion hat. Bei Patienten mit Störungen der atrioventrikulären oder intraventrikulären Erregungsleitung und denen mit

Sinusknotendysfunktion ließ sich jedoch eine deutliche Tendenz zu höheren Werten mit höherem Alter finden. Dies ist jedoch auf die höhere Morbidität in höherem Alter zu erklären.

Unter den Patienten mit Sinusknotendysfunktion wiesen viele eine abnorme Sinusknotenfunktion auf. Die einzelnen Parameter waren bei diesen Patienten in wechselnder Häufigkeit pathologisch. So fanden sich in 79 % pathologische Werte der SRT_{max}, in 56,9 % der $CSRT_{max}$, in 45,5 % der TOTAL-SRT und in 50 % pathologische Werte der SACT. Zusätzlich lag in 11 Fällen ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen vor.

Die SRT_{max} und die SACT lagen bei einem großen Teil der Patienten mit ISOLIERTER SINUSBRADYKARDIE noch innerhalb des Normbereiches. Dies kann bedeuten, daß der Grad der Funktionsstörung des Sinusknotens bei diesen Patienten weniger ausgeprägt ist als bei den restlichen Patienten. Jedoch könnten auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Erstens könnte ein Sinusknoteneintrittsblock während der hochfrequenten Stimulation eine fälschlicherweise zu kurze Sinusknotenerholungszeit ergeben (GUPTA u. Mitarb. 1974, GOLDREYER u. Mitarb. 1971, LANGE 1965). Hierfür spricht auch, daß sich die maximale Pause bei Patienten mit Sinusknotensyndrom oft nur bei den niedrigeren Stimulationsfrequenzen findet (BLEIFELD u. Mitarb. 1974, DELIUS u. Mitarb. 1975, GROHMANN u. Mitarb. 1972, MANDEL u. Mitarb. 1972, RUPP u. Mitarb. 1974) (s. Kapitel 3.2). Gelegentlich wird nach Gabe von Atropin die längste SRT bei höheren Stimulationsfrequenzen erreicht als bei der Kontrollstimulation (BREITHARDT u. SEIPEL 1976, DELIUS u. Mitarb. 1975). Diese Befunde ebenso wie die in Einzelfällen zu findende "paradoxe" Verlängerung der SRT nach Gabe von Atropin (BASHOUR u. Mitarb. 1973, BREITHARDT u. Mitarb. 1976, DELIUS u. Mitarb. 1975, REIFFEL u. Mitarb. 1975,

SEIPEL u. Mitarb. 1975), weisen auf die Bedeutung der sinu-atrialen Leitung für eine maximale Sinusknotendepression hin; Atropin verkürzt die sinu-atriale Leitungszeit und verbessert somit die retrograde Leitung während der Stimulation (BREITHARDT u. Mitarb. 19[illegible] 1976).

Zweitens könnte eine Verlagerung des Schrittmacherzentrums innerhalb des Sinusknotens eine Verkürzung der sinu-atrialen Leitungszeit hervorrufen (BONKE u. Mitarb. 1969, BOUMAN u. Mitarb. 1968, STRAUSS u. WALLACE 1976) und damit einen falsch-negativen Befund ergeben. Da sowohl SRT als auch SACT bei den meisten Patienten innerhalb des Normbereiches lagen, müßten beide Mechanismen wirksam sein. Dies erscheint unwahrscheinlich. Dennoch gibt es bisher keine Studien, die die Hypothese stützen könnten, daß die isolierte Sinusbradykardie eine leichtere Form der Sinusknotenerkrankung ist.

Die Gesamtfunktion des Sinusknotens war bei Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom und solchen mit SA-BLOCK bei SINUSBRADYKARDIE bei Berücksichtigung der einzelnen Parameter wesentlich stärker gestört. Die meisten dieser Patienten waren symptomatisch. Die Häufigkeit abnormer elektrophysiologischer Parameter war deutlich größer als bei den Patienten mit ISOLIERTER SINUSBRADYKARDIE.

Frühere Studien konnten Patienten mit normaler und abnormer Sinusknotenfunktion nicht mit Hilfe der programmierten atrialen Einzelstimulation trennen (NARULA u. Mitarb. 1972, SCHEINMAN u. Mitarb. 1976). Während NARULA u. Mitarb. (1972) einen anderen methodischen Ansatz hatten, können die Befunde von SCHEINMAN u. Mitarb. (1976) nur dadurch erklärt werden, daß sie überwiegend Patienten mit einem geringeren Grad der Funktionsstörung des Sinusknotens untersuchten. Hierfür spricht, daß ihre Patienten alle relativ kurze maximale Sinusknotenerholungszeiten aufwiesen.

Weniger Beachtung wurde bisher der Gesamterholungszeit des Sinusknotens nach hochfrequenter Stimulation geschenkt (BENDITT u. Mitarb. 1976, DELIUS u. Mitarb. 1975, STRAUSS u. Mitarb. 1976, SCHWARZ u. Mitarb. 1975). Hierbei können verschiedene Verhaltensmuster beobachtet werden. Nach Beendigung der Stimulation kommt es normalerweise zu einer allmählichen Verkürzung der folgenden Zyklen, bis die spontane Periodendauer erreicht wird. Die auf die erste Pause nach Stimulationsende folgenden Intervalle können jedoch auch wieder länger werden (sekundäre Pausen). Entweder treten abrupte Verlängerungen auf, die dem Mehrfachen der spontanen Periodendauer entsprechen können, oder aber es kommt zu einer Verlängerung eines oder mehrerer Zyklen im Vergleich zur ersten Pause, ohne daß das Doppelte der Periodendauer erreicht wird. Im ersteren Fall kann es sich um einen Sinusknoten-Austrittsblock handeln. Dieser kann entweder im Sinusknoten selbst lokalisiert sein oder aber zwischen Sinusknoten und Vorhof liegen (STRAUSS u. BIGGER 1972). Andererseits kommen unterschwellige Entladungen innerhalb des Sinusknotens in Frage, die nicht das Schwellenpotential erreichen (LU u. Mitarb. 1965). Kommt es dagegen zu einer Verlängerung der folgenden Zyklen, ohne daß das Doppelte der spontanen Periodendauer erreicht wird, dürfte dies am ehesten auf einer Änderung der Sinusknotenautomatie beruhen, die z.B. durch Freisetzung von Acetylcholin als Folge einer Barorezeptorenentladung bedingt sein könnte (DELIUS u. Mitarb. 1975) (vgl. Kapitel 3.2.3).

Sekundäre Pausen fanden sich bei einem großen Prozentsatz der Patienten mit SK-Dysfunktion, jedoch in Übereinstimmung mit OKIMOTO u. Mitarb. (1976) nicht bei Normalpersonen. Solche Pausen, die einem Vielfachen der spontanen Periodendauer entsprachen, wurden am häufigsten bei Patienten mit SA-Block bei Sinusbradykardie (40 %), weniger häufig bei denjenigen mit ISOL SB (27,8 %) und am seltensten bei Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom (17,2 %) oder mit ISOL SA-Block (11 %) gefunden. Dagegen kamen sekundäre Pausen,

die lediglich länger waren als die erste Pause nach Beendigung der Stimulation, bei jeweils etwa der Hälfte der Patienten vor.

Sekundäre Pausen wurden von DELIUS u. Mitarb. (1975) bei 33 %, von POP u. Mitarb. (1977) bei 54 % ihrer Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion gefunden. Im einzelnen kamen sekundäre Pausen über 1,5 sec bei 27,3 % der Patienten mit BRADY-TACHY-Syndrom, bei 37,5 % der Patienten mit Sinusbradykardie und 78 % der Patienten mit SA-Block vor (POP u. Mitarb. 1977).

Die aus den ersten fünf Zyklen ermittelte Gesamterholungszeit des Sinusknotens (TOTAL-SRT) war bei einem großen Teil der Patienten mit SK-Dysfunktion verlängert. Diesem Parameter dürfte dann besondere Bedeutung zukommen, wenn die erste Pause normal lang ist und erst danach abnorme Verlängerungen auftreten. Eine abnorm lange TOTAL-SRT kann für die Beschwerden eines Patienten verantwortlich sein. Sie leistet zumal dann einen wertvollen Beitrag zur Diagnostik, wenn die SRT selbst normal oder nur gering verlängert ist.

Die SRT_{max}, die $CSRT_{max}$ und die SACT waren bei Patienten mit atrioventrikulären und/oder intraventrikulären Leitungsstörungen signifikant gegenüber den NORMALPERSONEN verlängert. Die meisten Werte lagen noch innerhalb des Normbereiches; sie waren jedoch im Vergleich zu Patienten mit SK-DYSFUNKTION signifikant kürzer. Diese Befunde sprechen dafür, daß bei einem Teil dieser Patienten neben den manifesten Leitungsstörungen auch leichtergradige Störungen der Sinusknotenfunktion vorliegen. Ob diesen latenten Störungen der Sinusknotenfunktion im weiteren Verlauf eine klinische Bedeutung zukommen wird, läßt sich weder auf Grund der eigenen Befunde noch der der Literatur beurteilen. Zumindestens können derartige latente Störungen der Sinusknotenfunktion eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Belastungen wie z.B. Pharmaka bedeuten. Diese Befunde sind ferner von Bedeutung für den Vergleich verschiedener

Parameter der Sinusknotenfunktion zwischen einzelnen Patientengruppen. Derartige latente Störungen der Sinusknotenfunktion könnten manche bisher berichtete Diskrepanzen erklären. So sind die von DHINGRA u. Mita . (1975) angegebenen Normalwerte der SACT deutlich länger als die der meisten anderen Arbeitsgruppen (s. Kapitel 4.1). In der Studie von DHINGRA u. Mitarb. (1975) befanden sich jedoch auch Patienten mit Leitungsstörungen oder mit einer koronaren Herzkrankheit, die in Übereinstimmung mit anderen Autoren deutlich längere Werte als Normalpersonen haben können (CROOK u. Mitarb. 1976, JORDAN u. Mitarb. 1977).

Für das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit SK-Dysfunktion spielt jedoch nicht nur die Sinusknotenfunktion, sondern auch das Ausmaß einer zusätzlichen Störung der atrioventrikulären oder intraventrikulären Erregungsleitung eine Rolle. Manifeste Störungen der Erregungsleitung fanden sich bei 10 - 17 % der Patienten (Abb. 6). Bei hochfrequenter Vorhofstimulation nahm die A-H Zeit bei Patienten mit SK-Dysfunktion signifikant mehr zu als bei Patienten ohne oder mit atrioventrikulären oder intraventrikulären Leitungsstörungen. Hinzu kommt, daß Patienten mit SK-Dysfunktion schon bei niedrigeren Stimulationsfrequenzen eine Blockierung im A-V Knoten erkennen ließen (Abb. 77, 78). Ähnlich häufige Störungen der A-V Leitung wurden auch von NARULA (1971) und ROSEN u. Mitarb. (1971) berichtet. NARULA (1971) fand nur bei 33 % der Patienten normale Leitungsverhältnisse. 14 der von ihm untersuchten 75 Patienten wurden nach 6 Monaten bis 2 Jahren nachuntersucht, wobei sich in 3 Fällen eine Zunahme der Leitungszeiten fand. Die Progredienz derartiger Störungen bei einem größeren Kollektiv von Patienten mit SK-Dysfunktion ist noch nicht ausreichend untersucht worden. Die Erfahrungen einzelner Untersucher zeigen, daß zumindestens während relativ kurzer Nachbeobachtungszeiten keine bedeutsame Progredienz der A-V Leitungsstörungen auftritt (KLEINERT u. Mitarb. 1977). Deshalb wird von diesen Autoren im Gegensatz zu NARULA (1971) oder ROSEN u. Mitarb. (1971) die atriale Schrittmacherstimu-

lation als Mittel der Wahl angesehen. Von Bedeutung ist jedoch nicht nur das Verhalten der A-V Leitung bei spontanem Rhythmus, sondern auch bei Ischämie oder Belastungen durch Medikamente. Ein Teil der Patienten mit BRADY-TACHY Syndrom benötigen auch nach Schrittmacherimplantation oft zusätzlich eine antiarrhythmische Behandlung. Die Gabe von Digitalis kann zusätzlich notwendig sein.

Das Auftreten längerer Asystolien nach hochfrequenter Vorhofstimulation spricht dafür, daß nicht nur der Sinusknoten, sondern auch sekundäre Zentren in ihrer Funktion gestört sind. Normalerweise müßten untergeordnete, sekundäre Zentren bei Ausfall des dominierenden Sinusrhythmus einspringen, wie gelegentlich zu beobachten ist (Abb. 16). Somit dürfte bei einem Teil der Patienten mit SK-DYSFUNKTION eine generelle Erkrankung des Erregungs-leitenden und -bildenden Systems vorliegen ("panconductional disease"; RASMUSSEN 1971).

Eine eindeutige Korrelation zwischen den Beschwerden der Patienten (Schwindel und/oder Synkopen) und den Parametern der Sinusknotenfunktion ließ sich nicht finden. Dennoch fand sich ein deutlicher Trend zu längeren Werten bei symptomatischen Patienten. Eine bloße Verlängerung eines oder mehrerer Parameter der Sinusknotenfunktion gegenüber der Norm stellt jedoch noch keine hinreichende Erklärung für eine Symptomatik dar. Dies kann lediglich als Hinweis verstanden werden, daß die Beschwerden des Patienten durch eine SK-DYSFUNKTION bedingt sein könnten. Andererseits lassen die Befunde vermuten, daß bei einem Teil der Patienten die Beschwerden nicht durch eine SK-DYSFUNKTION, sondern als Folge anderer Störungen wie z.B. zerebraler Durchblutungsstörungen aufzufassen sind. Zwar wurden in allen Zweifelsfällen neurologische Untersuchungen durchgeführt. Jedoch dürften manche der auf zerebralen Durchblutungsstörungen beruhenden Veränderungen ohne eine weitergehende Diagnostik nicht zu sichern sein. Eine verlängerte SRT kann erst dann klinisch rele-

vant werden, wenn spontan Tachykardien auftreten und sistieren. So fanden sich drei asymptomatische Patienten mit einer erheblichen Verlängerung der SRT. Nur einer dieser Patienten gehörte zur Bradykardie-Tachykardie Gruppe, während bei den restlichen zwei Patienten bisher noch keine Tachykardien aufgetreten waren, so daß sich die verlängerte SRT klinisch nicht auswirken konnte. Letztlich werden Langzeitbeobachtungen dieser Patienten, die z.Zt. erfolgen, ergeben müssen, welche prognostische Bedeutung die einzelnen Parameter und das Ausmaß ihrer Veränderung haben. Von besonderer diagnostischer Relevanz dürfte das chaotische Muster sein, da es nur bei symptomatischen Patienten (6/40 Patienten mit SA-Block, 5/72 Patienten mit isolierter Sinusbradykardie) vorkam. Der zugrunde liegende Mechanismus konnte bisher nicht geklärt werden. Im Tierexperiment wurde ein derartiges Verhalten der postextrasystolischen Pausen nicht beobachtet. Eine größere Schwankung der spontanen Periodendauer bietet keine ausreichende Erklärung für dieses Verhalten, da sie bei den meisten Patienten nur gering von derjenigen bei Patienten ohne chaotisches Muster abwich.

Diskrepanzen zwischen dem klinischen Bild und den invasiv gemessenen Parametern der Sinusknotenfunktion können dadurch bedingt sein, daß beim gleichen Patienten Phasen einer ausgeprägten Sinusknotendysfunktion mit solchen normaler Funktion wechseln (MANDEL u. Mitarb. 1972, GOULD u. REDDY 1975). So beobachteten MANDEL u. Mitarb. (1972) einen Patienten, bei dem die Testung eine normale Sinusknotenfunktion ergeben hatte. Kurze Zeit nach dieser Untersuchung wurde jedoch eine Asystolie von 10 Sekunden Dauer beobachtet. GOULD u. REDDY (1975) untersuchten einen Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt, bei dem eine passagere Sinusbradykardie mit Frequenzen von 38/min aufgetreten war. Am darauffolgenden Tag ergab die Untersuchung der Sinusknotenfunktion mittels Vorhofstimulation jedoch normale Sinusknotenerholungszeiten auf verschiedenen Frequenzstufen.

Derartige Schwankungen im Schweregrad der Sinusknoten-Dysfunktion können erklären, daß bei einzelnen Patienten mit einer klinisch dokumentierten schwerwiegenden Störung der Sinusknotenfunktion während der invasiven Untersuchung kein pathologischer Befund erhoben wird. Andererseits können die Beschwerden des Patienten ohne Beziehung zu einer nachgewiesenen Bradykardie stehen. Hierfür spricht der große Anteil falsch-negativer Befunde bei Vergleich der invasiven Parameter mit den Beschwerden der Patienten (Tab. 13). Die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit ist zudem nur ein Maß für das Automatieverhalten des Sinusknotens nach hochfrequenter Depolarisation. Die Beschwerden des Patienten können jedoch auch durch den Schweregrad der spontanen Bradykardie bedingt sein, was sich besser mit Hilfe des Langzeit-EKGs erfassen läßt.

5. Diagnostische Wertigkeit der einzelnen Verfahren

Eine entscheidende Frage ist, welche diagnostische Bedeutung die verschiedenen nicht-invasiven und invasiven Parameter der Sinusknotenfunktion für die Diagnostik und Therapie haben. Daher sollen im Folgenden Korrelationen zwischen den nicht-invasiven und den invasiven Parametern aufgestellt werden. Die grundsätzliche Problematik eines derartigen Vorgehens beruht darin, daß es keinen absoluten Vergleichsmaßstab gibt, der das Vorhandensein und den Schweregrad einer Sinusknotenfunktionsstörung angibt und an dem andere Parameter im Hinblick auf ihre Spezifität und Sensitivität geprüft werden können. Man kann allenfalls versuchen, eine Abwägung einzelner Parameter gegeneinander durchzuführen. Zudem muß berücksichtigt werden, welches Ziel bei einer derartigen Analyse angestrebt wird. Einerseits können die Befunde zur Diagnosestellung, d.h. zur Erkennung oder zum Ausschluß einer SK-Dysfunktion dienen; andererseits kann jedoch das weitere therapeutische Vorgehen wie Schrittmacherimplantation im Vordergrund des Interesses stehen.

5.1 Diagnosestellung des Sinusknoten-Syndroms

Für die Erstellung von Korrelationen zwischen der nicht-invasiven und invasiven Technik wurden verschiedene Parameter berücksichtigt (Tab. 14 - 18). Bei den NICHT-INVASIVEN Parametern wurden die minimale Herzfrequenz, die Erholungszeit des Sinusknotens nach spontan sistierenden Tachykardien (spontane Recovery) und die Länge spontaner Pausen (SA-Block oder Sinusknotenstillstand) gewählt. Von den invasiven Parametern wurden die maximale SRT, die Erholungszeit eines Ersatzrhythmus (Recovery Ersatzrhythmus), die Gesamterholungszeit des Sinusknotens während 5 Zyklen (TOTAL-SRT), die sinuatriale Leitungszeit (SACT) und das Vorhandensein eines chaotischen Musters der postextrasystolischen Pausen bei programmierter atrialer Einzelstimulation genommen.

Tab. 14:

		INVASIV		
		neg	pos	
NICHT INVASIV	neg	38	22	n = 60
	pos.	33	57	n = 90
		n = 71	n = 79	n = 150

Parameter:

1. NICHT-INVASIV: minimale Frequenz < 45/min oder
spontane Recovery ≥ 2 sec oder
spontane Pausen ≥ 2 sec.

2. INVASIV: SRT_{max} ≥ 2000 ms oder
Recovery Ersatz-
rhythmus ≥ 2000 ms oder
TOTAL-SRT ≥ 1600 oder
SACT ≥ 140 ms oder
Chaotisches Muster

Übereinstimmung zwischen NICHT-INVASIV und INVASIV: 95 Patienten (63,3 %)

Positiver Befund (NICHT-INVASIV und/oder INVASIV): 112 Patienten (74,7 %)

davon durch NICHT-INVASIV erfaßt: 90 Patienten (Sensitivität 80,4 %),
davon durch INVASIV erfaßt: 79 Patienten (Sensitivität 70,5 %)

Spezifität (richtig negativ):
NICHT-INVASIV 38/60 (63,3 %)
INVASIV 38/71 (53,5 %)

Kein Anhalt für Funktionsstörung des Sinusknotens
(d.h. INVASIV und NICHT-INVASIV negativ): 38 Patienten (25,3 %)

Falsch-negative Befunde:
NICHT-INVASIV: 22/60 Patienten (36,7 %)
INVASIV: 33/71 Patienten (46,5 %)

Zusätzliche positive Informationen:
NICHT-INVASIV gegenüber INVASIV bei 33/150 Patienten (22,0 %)
INVASIV gegenüber NICHT-INVASIV bei 22/150 Patienten (14,7 %)

Tab. 15:

		INVASIV		
		neg	pos	
NICHT INVASIV	neg	79	35	n = 114
	pos	17	19	n = 36
		n = 96	n = 54	n = 150

Parameter:

1. NICHT-INVASIV minimale Frequenz < 35/min oder
   spontane Recovery ≥ 3 sec oder
   spontane Pausen ≥ 3 sec

2. INVASIV SRT_{max} ≥ 3000 ms oder
   Recovery Ersatz-
   rhythmus ≥ 3000 ms oder
   TOTAL-SRT ≥ 2000 oder
   SACT ≥ 160 ms oder
   Chaotisches Muster.

Übereinstimmung zwischen NICHT-INVASIV und INVASIV: 98 Patienten (65,3 %)

Positiver Befund (NICHT-INVASIV und/oder INVASIV) 71 Patienten (47,3 %)

davon durch NICHT-INVASIV erfaßt: 36 Patienten (Sensitivität 50,7 %)
davon durch INVASIV erfaßt: 54 Patienten (Sensitivität 76,1 %)

Spezifität (richtig negativ):

NICHT-INVASIV 79/114 (69,3 %)
INVASIV 79/96 (82,3 %)

Kein Anhalt für Funktionsstörung des Sinusknotens
(d.h. NICHT-INVASIV und INVASIV negativ) 79 Patienten (52,7 %)

Falsch-negative Befunde: NICHT-INVASIV 35/114 Patienten (30,7 %)
INVASIV 17/96 Patienten (17,7 %)

Zusätzliche positive Informationen:

NICHT-INVASIV gegenüber INVASIV bei 17/150 Patienten (11,3 %)
INVASIV gegenüber NICHT-INVASIV bei 35/150 Patienten (23,3 %)

T ab. 16:

		INVASIV		
		neg	pos	
NICHT-INVASIV	neg	90	37	n = 127
	pos	13	10	n = 23
		n = 103	n = 47	n = 150

Parameter:

1. NICHT-INVASIV: minimale Frequenz < 30/min oder
   spontane Recovery ≥ 3 sec oder
   spontane Pausen ≥ 3 sec

2. INVASIV: SRT_{max} ≥ 3000 ms oder
   Recovery Ersatzrhythmus ≥ 3000 ms oder
   TOTAL-SRT ≥ 2000 oder
   SACT ≥ 190 ms oder
   Chaotisches Muster

Übereinstimmung zwischen NICHT-INVASIVEN und INVASIVEN Befunden:
100/150 Patienten (66,7 %)

Positiver Befund (NICHT-INVASIV und/oder INVASIV):
60 Patienten (40,0 %)

davon durch NICHT-INVASIV erfaßt: 23/60 Patienten (Sensitivität 38,3 %)
davon durch INVASIV erfaßt: 47/60 Patienten (Sensitivität 78,3 %)

Spezifität (richtig negativ):
NICHT-INVASIV 90/127 (70,9 %)
INVASIV 90/103 (87,3 %)

Kein Anhalt für Funktionsstörung des Sinusknotens
(d.h. NICHT-INVASIV und INVASIV negativ): 90/150 Patienten (60,0 %)

Falsch-negative Befunde: NICHT-INVASIV: 37/127 Patienten (29,1 %)
INVASIV: 13/103 Patienten (12,6 %)

Zusätzliche positive Informationen:
NICHT-INVASIV gegenüber INVASIV bei 13/150 Patienten (8,7 %)
INVASIV gegenüber NICHT-INVASIV bei 37/150 Patienten (24,7 %)

Tab. 17:

		INVASIV		
		neg	pos	
NICHT-INVASIV	neg	97	31	n = 128
	pos	14	8	n = 22
		n = 111	n = 39	n = 150

Parameter:

1. NICHT-INVASIV minimale Frequenz < 30/min oder
   spontane Recovery ≥ 5 sec oder
   spontane Pausen ≥ 5 sec.

2. INVASIV SRT_{max} ≥ 5000 ms oder
   Recovery Ersatz-
   rhythmus ≥ 5000 ms oder
   TOTAL-SRT ≥ 2,000 oder
   SACT ≥ 190 ms oder
   Chaotisches Muster.

Übereinstimmung zwischen NICHT-INVASIV und INVASIV
105/150 Patienten (70 %)

Positiver Befund (NICHT-INVASIV und/oder INVASIV) 53 Patienten (35,3 %)
davon durch NICHT-INVASIV erfaßt: 22 Patienten (Sensitivität 41,5 %)
davon durch INVASIV erfaßt 39 Patienten (Sensitivität 73,6 %)

Spezifität (richtig negativ):
NICHT-INVASIV 97/128 (75,8 %)
INVASIV 97/111 (87,4 %)

Kein Anhalt für Funktionsstörung des Sinusknotens
(d.h. NICHT-INVASIV und INVASIV negativ): 97 Patienten (64,7 %)

Falsch-negative Befunde: NICHT-INVASIV 31/128 Patienten (24,2%)
INVASIV 14/111 Patienten (12,6 %)

Zusätzliche positive Informationen:
NICHT-INVASIV gegenüber INVASIV bei 14/150 Patienten (9,3%)
INVASIV gegenüber NICHT-INVASIV bei 31/150 Patienten (2o,7 %)

Tab. 18

		INVASIV neg	INVASIV pos	
NICHT-INVASIV	neg	52	15	n = 67
	pos	44	39	n = 83
		n = 96	n = 54	n = 150

Parameter:

1. NICHT_INVASIV minimale Frequenz mit Symptomatik < 45/min oder
minimale Frequenz unabhängig von Symptomatik < 30/min oder
Spontane Recovery ≥ 3 sec oder
Spontane Pausen ≥ 3 sec.

2. INVASIV SRT_{max} ≥ 3000 ms oder
Recovery Ersatzrhythmus ≥ 3000 ms oder
TOTAL-SRT ≥ 2,000 oder
SACT ≥ 160 ms oder
Chaotisches Muster.

Übereinstimmung zwischen NICHT-INVASIV und INVASIV:
91/150 Patienten (60,7 %)

Positiver Befund (NICHT-INVASIV und/oder INVASIV):
98 Patienten (65,3 %)
davon durch NICHT-INVASIV erfaßt 83 Patienten (Sensitivität 84,7 %)
davon durch INVASIV erfaßt 54 Patienten (Sensitivität 55,1 %)

Spezifität (richtig negativ:
NICHT-INVASIV 52/67 (77,6 %)
INVASIV 52/96 (54,2 %)

Kein Anhalt für Funktionsstörung des Sinusknotens
(d.h. INVASIV und NICHT-INVASIV negativ): 52/150 Patienten (34,7 %)

Falsch-negative Befunde: NICHT-INVASIV: 15/ 67 Patienten (22,4 %)
INVASIV 44/ 96 Patienten (45,8 %)

Zusätzliche positive Informationen:
NICHT-INVASIV gegenüber INVASIV bei 44/150 Patienten (29,3 %)
INVASIV gegenüber NICHT-INVASIV bei 15/150 Patienten (10,0 %)

Von den vielen miteinander verglichenen Kombinationen der einzelnen Parameter sollen einzelne Beispiele besprochen werden (Tab. 14 bis 18), wobei die Auswahl der Kriterien mit zunehmender Rigidität erfolgte.

Eine Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungsverfahren (NICHT-INVASIV und INVASIV) fand sich bei 63,3 % bis 70 % der 150 Patienten (Tab. 14 - 17). Mit zunehmender Rigidität der Kriterien nahm die Zahl der mit einer oder beiden Methoden als positiv befundenen Patienten von 74,7 auf 35,3 % ab. Auf diese Gesamtzahl der positiven Befunde wurde die Sensitivität (Zahl der richtig-positiven Befunde) bezogen: Es ergab sich, daß mit Hilfe der NICHT-INVASIVEN Parameter zwischen 38,3 % bis 80,4 % der positiven Befunde richtig erkannt wurden, während mit den INVASIVEN Parametern zwischen 70,5 % bis 78,3 % der positiven Befunde richtig erfaßt wurden. Die Sensitivität der NICHT-INVASIVEN Parameter nahm mit zunehmender Rigidität der Kriterien deutlich ab, während die INVASIVEN Parameter ihre hohe Sensitivität behielten.

Die Spezifität (Zahl der richtig-negativen Befunde) wurde bestimmt, indem die Zahl der mit einer Methode als richtig negativ befundenen Patienten auf die Gesamtzahl der mit dieser Methode als negativ klassifizierten Patienten bezogen wurden. Als richtig-negativ im Sinne der Diagnosestellung wurden diejenigen Patienten angesehen, bei denen weder die NICHT-INVASIVE noch die INVASIVE Untersuchung einen positiven Befund ergeben hatten. Mit zunehmender Rigidität der Kriterien fand sich eine deutliche Zunahme der Spezifität beider Untersuchungsverfahren, die für die NICHT-INVASIVEN Parameter mit 75,8 % und für die INVASIVEN mit 87,4 % am höchsten war (Tab. 17). Die Zahl der falsch-negativen Befunde wies ein umgekehrtes Verhalten auf.

Die Häufigkeit, mit der eine der Untersuchungen eine zusätzliche Information lieferte, bewegte sich für die NICHT-INVASIVEN Befunde

Tab. 19: Gegenüberstellung NICHT-INVASIV - INVASIV - Parameter wie in Tab. 18

Parameter	NICHT-INVASIV / INVASIV Gruppe I pos/pos	Gruppe II pos/neg	Gruppe III neg/pos	Gruppe IV neg/neg	
n =	39	44	15	52	
♂ Patienten	48,6 %	58,5 %	41,2 %	61,8 %	
Alter	57,6 ± 10,9	53,8 ± 15,0	54,8 ± 14,7	54,8 ± 16,5	
Synkope	32,4 %	53,7 %	11,8 %	25,5 %	
Schwindel	70,3 %	73,2 %	35,3 %	27,3 %	
Herzjagen	27,0 %	17,1 %	23,5 %	21,8 %	
Symptome	97,3 %	100 %	35,3 %		
Intermitt.VH-Flim.(-flat)	21,6 % (-)	17,1 % (4,9 %)	17,6 % (-)	23,6 % (1,8 %)	
SA-Block	48,6 %	34,1 %	35,3 %	27,3 %	
SK-Stillstand	8,1 %	-	5,9 %	1,8 %	
AV-Rhythmus	35,1 %	22 %	23,5 %	10,9 %	
SVES	43,2 %	29,3 %	17,6 %	36,4 %	
A1A1	1099,6 ± 255,8	1126,6 ± 221,3	926,3 ± 249,6	999,1 ± 212,9	
MINIMALE FREQ.	35,9 ± 6,3	37,6 ± 5,3	49,7 ± 4,7	47,2 ± 6,6	min^{-1}
Spontane Pausen	2,50 ± 1,4 (n=12)	1,73 ± 0,24(n=9)	1,20 ± 0,87(n=3)	1,95 ± 0,48	sec
" Recovery	1,05 ± 0,64(n= 2)	1,55 ± 0,49(n=2)	-	1,40 (n=1)	
SRTmax	3242,9 ± 2340,1	1678,5 ± 407,1	2005,9 ± 891,4	1458,6 ± 327,2	
CSRTmax	1887,2 ± 1485,5	562,0 ± 341,4	1069,9 ± 957,1	457,7 ± 244,7	
Recovery Ersatz-rhythmus	4415,8 ± 1544,3 (n=12)	1601,3 ± 283,3(n=4)	3452,5 ± 1726,3(n=4)	1540,0 (n=1)	
TOTAL-SRT	2,154 ± 0,688	1,312 ± 0,176	1,72 ± 0,45	1,281 ± 0,172	
SACT	159,1 ± 41,9(n=15)	100,9 ± 37,0(n=29)	204,1 ± 33,6(n=8)	113,9 ± 26,1(n=29)	
Spontane Pausen	2650,0 ± 668,2	1710,0 ± 127,3	2043,3 ± 531,6(n=3)	1900,0 ± 282,8(n=2)	
Chaot.Muster	20,5 %	-	20,0 %	-	
AH	97,2 ± 23,7	110,0 ± 14,1	111,0 ± 29,3	101,8 ± 26,3	
HV	48,0 ± 9,3	51,2 ± 14,2	48,0 ± 7,5	46,7 ± 9,6	
SM-IMPLANTATION	71,8 %	59,1 %	20,0 %	21,2 %	
SRT ≥ 3000 ms	43,6 %	-	20,0 %		
Recovery Ersatzrhythm. ≥3000 ms	25,6 %	-	13,3 %	-	
SACT ≥ 160 ms	23,1 %	-	53,9 %	-	
TOTAL-SRT ≥ 2,000	46,0 %	-	26,7 %		

zwischen 8,7 % und 22 %, für die INVASIVEN Befunde zwischen 14,7 % und 24,7 %. Mit zunehmender Rigidität der Kriterien nahm der zusätzliche Informationsgehalt der NICHT-INVASIVEN Technik ab, während umgekehrt der zusätzliche Informationsgewinn durch die INVASIVE Untersuchung zunahm.

Bei den bisherigen Vergleichen wurden die Beschwerden des Patienten nicht berücksichtigt. Daher wurden in Tab. 18 auch diejenigen Patienten mit einbezogen, die trotz einer höheren minimalen Herzfrequenz symptomatisch waren. Diese Änderung bewirkte eine deutliche Zunahme der Sensitivität (84,7 %) und der Spezifität (77,6 %) der NICHT-INVASIVEN Parameter, während die Sensitivität (55,1 %) der INVASIVEN Parameter abnahm.

In Tab. 19 wurde untersucht, inwieweit sich die in Tab. 18 auf Grund der Übereinstimmung oder Verschiedenheit der Parameter gebildeten Gruppen im Hinblick auf einzelne klinische oder elektrophysiologische Befunde unterscheiden.

Bei 83 Patienten lag ein positiver NICHT-INVASIVER Befund vor. Der entscheidende Parameter hierfür war die minimale Herzfrequenz, die in Gruppe I (Tab. 19) 35,9 $\pm$ 6,3/min und in Gruppe II 37,6 $\pm$ 5,3/min betrug. Nahezu alle Patienten von Gruppe I und II waren symptomatisch, wobei in der Mehrzahl der Fälle Schwindel angegeben wurde (Gruppe I: 70,3 %; Gruppe II: 73,2 %). Synkopen wurden dagegen viel seltener berichtet (Gruppe I: 32,4 %; Gruppe II: 53,7 %). Dagegen spielte die Feststellung einer spontanen Pause über 3 Sekunden nur eine untergeordnete Rolle. In allen drei Fällen, in denen eine derartige Pause beobachtet wurde, erfüllte zusätzlich die minimale Herzfrequenz die gesetzten Kriterien. Eine spontane Sinusknotenerholungszeit (Spontane Recovery) wurde zwar bei 4 Patienten mit einem positiven NICHT-INVASIVEN Befund registriert. Jedoch keine dieser Pausen war länger als 3 Sekunden.

Ein positiver INVASIVER Befund lag bei 54 Patienten vor (Gruppe I und III). Bei 37 % dieser Patienten war die SRT_{max}, bei 40,7 % die TOTAL-SRT, bei 22,2 % die Recovery eines Ersatzrhythmus und bei 31,5 % die SACT verlängert, so daß sie die genannten Kriterien erfüllten. Ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen (Typ III) lag bei 20,4 % dieser Patienten vor.

Bei Patienten mit positivem INVASIVEM und negativem NICHT-INVASIVEM Befund (Gruppe III) war die SRT_{max} in 3 Fällen, die TOTAL-SRT in 4 Fällen, die Recovery eines Ersatzrhythmus in 2 Fällen und die SACT in 8 Fällen verlängert. Zusätzlich bestand dreimal ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen.

Die Häufigkeit von Beschwerden war bei Patienten mit negativem NICHT-INVASIVEM, jedoch mit positivem INVASIVEM Befund (Gruppe III) deutlich geringer als bei den Patienten mit positivem NICHT-INVASIVEM Befund. Die minimale Frequenz betrug 49,7 ± 4,7/min.

Ein Schrittmacher wurde bei 71,8 % der Patienten mit positivem NICHT-INVASIVEM und INVASIVEM Befund, bei 59,1 % der Patienten mit lediglich einem positivem NICHT-INVASIVEM Befund (Gruppe II) und bei 20,0 % bzw. 21,2 % der Patienten ohne einen positiven NICHT-INVASIVEN Befund (Gruppe III und IV) implantiert. Bei drei Patienten in Gruppe III wurde trotz eines negativen NICHT-INVASIVEN Befundes ein Schrittmacher implantiert. In allen drei Fällen bestanden Schwindel und/oder Synkopen. Einmal handelte es sich um eine 51-jährige Patientin mit Synkopen und Schwindel. Die minimale Frequenz lag bei 52/min; die postextrasystolischen Pausen wiesen ein chaotisches Muster auf. Trotz der ansonsten negativen Befunde entschloß man sich zur Implantation des Schrittmachers. Beim zweiten Patienten dieser Gruppe bestanden fragliche Synkopen; die minimalen Frequenzen lagen bei 55/min. Die TOTAL-SRT und die SACT waren verlängert (2,1385 bzw. 178 ms). Schließlich erhielt ein

54-jähriger Patient einen Schrittmacher wegen Synkopen und Schwindel bei niminalen Frequenzen von 53/min und einer Verlängerung der SRT_{max} auf 3080 ms.

5.2 Diskussion

Die Befunde zeigen, daß die einzelnen Parameter der Sinusknotenfunktion mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung von Funktionsstörungen des Sinusknotens eingesetzt werden können. Die nicht-invasiven Parameter erwiesen sich als besonders sensitiv und spezifisch, wenn es darum ging, festzustellen, ob überhaupt eine Sinusknoten-Dysfunktion vorliegt. Hierbei wurde z.B. eine Sinusknoten-Dysfunktion angenommen, wenn die minimale Herzfrequenz unter 45/min lag (Tab. 14). Die anderen nicht-invasiven Parameter dürften bei der Analyse nur eine untergeordnete Rolle spielen, da sie nur in wenigen Fällen beobachtet wurden (Tab. 19). Je niedriger die obere Grenze der minimalen Herzfrequenz angesetzt wird, desto geringer wird die Sensitivität, während die Spezifität steigt. Im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen dürfte der minimalen Herzfrequenz die größte Bedeutung zukommen. Aus diesem Grund wurden Parameter wie das Vorhandensein eines SA-Blockes nicht mit einbezogen. Dagegen ist das intermittierende Vorhofflimmern, obwohl es ein bedeutsamer Bestandteil des Brady-Tachy Syndroms ist, als Indikator einer Sinusknotenerkrankung zu unspezifisch.

Mit zunehmender Rigidität der Kriterien nahm die Bedeutung der invasiven Untersuchung immer mehr zu. Dies betrifft sowohl die Sensitivität und Spezifität als auch den Anteil zusätzlicher Information durch die invasive Untersuchung. Stehen zusätzlich therapeutische Entscheidungen im Vordergrund des Interesses, so muß die

Symptomatik berücksichtigt werden (Tab. 18). Hierdurch kommt es zu einer Verlagerung der Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven und invasiven Parameter. Die Sensitivität der nicht-invasiven Parameter nahm von 50,7 % (Tab. 15) auf 84,7 % (Tab. 18) zu, die der invasiven Parameter fiel dagegen von 76,1 % auf 55,1 %. Ähnlich verhielt sich auch die Spezifität.

Für das praktische diagnostische Vorgehen ergeben sich wichtige Rückschlüsse. Zunächst einmal sollte durch ein Langzeit-EKG festgestellt werden, ob als Ursache der vom Patienten angegebenen Beschwerden eine Sinusknotendysfunktion in Frage kommt. Sofern im Langzeit-EKG keine abnorm langsamen Herzfrequenzen festgestellt werden, kann eine Sinusknoten-Dysfunktion mit einer gewissen Sicherheit ausgeschlossen werden. Jedoch muß einerseits der phasenhafte Verlauf der Erkrankung berücksichtigt werden; andererseits muß man selbst bei wenig rigiden Kriterien (Tab. 14) noch mit etwa 37 % falsch-negativen Befunden rechnen. Im Zweifelsfall wird man nicht umhinkommen, das Langzeit-EKG zu wiederholen und sofort eine invasive Untersuchung durchzuführen. Werden dagegen im Langzeit-EKG abnorm langsame Frequenzen festgestellt, muß das weitere Vorgehen von der Symptomati k des Patienten abhängig gemacht werden. Gerade wenn es um die Feststellung einer schwerwiegenden Funktionsstörung des Sinusknotens geht, ist die invasive Untersuchung als wesentlich spezifischer anzusehen als die nicht-invasive. Entsprechend geringer ist damit auch die Zahl der falsch-negativen Befunde. Auch das Ausmaß der durch die invasive Untersuchung erhaltenen zusätzlichen Information nimmt mit steigender Rigidität der Kriterien zu.

5.3 Indikation zur Schrittmachertherapie

Die Therapie der Wahl beim Sinusknoten-Syndrom ist bei einer ausgeprägten Störung der Sinusknotenfunktion die Implantation eines Schrittmachers (SEIPEL u. BREITHARDT 1976). Hierfür kommt entweder die atriale (KLEINERT u. Mitarb. 1977) oder die ventrikuläre Stimulation (CHENG 1968, WOHL u. Mitarb. 1976) in Frage, wobei letzterem Vorgehen üblicherweise der Vorzug gegeben wird. Dagegen spielt die medikamentöse Therapie mit Atropin oder Isoproterenol heutzutage nur eine untergeordnete Rolle, da es gerade bei therapiebedürftigen ausgeprägteren Störungen der Sinusknotenfunktion nicht gelingt, die Frequenz ausreichend anzuheben. Dagegen kann eine medikamentöse Therapie bei intermittierend auftretenden Tachyarrhythmien notwendig sein; diese kann dann im allgemeinen erst nach Implantation eines Schrittmachers erfolgen, da praktisch alle Antiarrhythmika depressiv auf den Sinusknoten wirken (BREITHARDT u. Mitarb. 1976a,b, SEIPEL u. BREITHARDT, im Druck).

Trotz vieler Untersuchungen zur Sinusknotenfunktion ist bisher die Frage umgangen worden, welchen Beitrag die nicht-invasiven und invasiven Parameter der Sinusknotenfunktion für die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers leisten. Dies hat in erster Linie methodische Gründe, da bei dem breiten Spektrum der zum Sinusknoten-Syndrom zählenden Rhythmusstörungen sowie der Beschwerden eine exakte Abgrenzung Schrittmacher-bedürftiger Patienten nicht ohne weiteres möglich ist. Im Einzelfall beruht die Entscheidung, einen Schrittmacher zu implantieren, auf einer Vielzahl von Faktoren wie Alter des Patienten, Häufigkeit und Art der Beschwerden (Abb. 5), begleitende Erkrankungen und schließlich das Ausmaß der eigentlichen Funktionsstörung des Sinusknotens.

Im vorliegenden Patientengut wurde ein Schrittmacher nach Abwägen aller Faktoren implantiert. Letztlich kann jedoch noch nicht festge-

stellt werden, ob die Entscheidung "optimal" war. Hierzu sind Langzeitbeobachtungen notwendig, die z.Zt. erfolgen.

Bei Berücksichtigung dieser Einschränkungen soll im Folgenden ermittelt werden, wie häufig nicht-invasive und invasive Parameter bei der Entscheidung zur Implantation eines Schrittmachers beigetragen haben. Wie in früheren Kapiteln werden verschiedene Parameter der Sinusknotenfunktion mit unterschiedlicher Rigidität mit der Entscheidung zur Implantation eines Schrittmachers verglichen.

5.3.1 Korrelation zwischen Parametern der Sinusknotenfunktion und Schrittmachertherapie

Bei 68 Patienten wurde nach Abwägung aller Befunde ein Schrittmacher implantiert (Tab. 20). Patienten mit Schrittmacherimplantation waren signifikant älter, hatten eine niedrigere minimale Herzfrequenz, eine längere SRT, CSRT und TOTAL-SRT sowie eine längere spontane Periodendauer während der Untersuchung. Die Reaktion auf Atropin und die SACT unterschieden sich dagegen bei den Patienten nicht. Auch fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erholungszeit eines Ersatzrhythmus oder der Länge spontaner Pausen, obwohl die Mittelwerte bei den Patienten mit Schrittmacherimplantation deutlich länger waren. Bei 79,4 % der Patienten erfolgte die Schrittmacherimplantation aufgrund der Befunde des Langzeit-EKGs und/ oder der Ergebnisse der invasiven Untersuchung. Bei weiteren 11,8 % war nur eine relative Indikation ausgesprochen worden, während bei den restlichen Patienten ein Schrittmacher aus verschiedenen Gründen wie z.B. begleitende, durch die Bradykardie erschwerte Herzinsuffizienz oder aber, weil sich keine andere Erklärung für die Beschwerden des Patienten ergab, implantiert wurde. Umgekehrt wurde nur bei 1,4 % der Patienten, die keinen Schrittmacher erhielten, eine Schrittmacher-



min.Frequenz mit Symptomatik	≤	50	-	45	-	40	40	-	35	-
min.Frequenz oder	≤	40	45	30	40	30	30	35	30	30
Spont. RT [sec] oder	≥	2	3	3	3	2	3	3	5	3
Spont Pausen [sec]	≥	2	3	3	3	2	3	3	5	3

665g

<u>Abb.79:</u> Vergleich verschiedener nicht invasiver Parameter mit der **Häufigkeit** einer späteren Schrittmacherimplantation.



SRT oder	2000	2000	2000	3000	3000	5000
RT-Ersatz oder	2000	2000	2000	3000	3000	5000
SACT oder	140	160	190	160	190	190
Chaot.Muster	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

664g

<u>Abb.80:</u> Vergleich verschiedener invasiver Parameter mit der Häufigkeit einer späteren Schrittmacherimplantation.

Tab. 20: Befunde bei Patienten mit und ohne spätere Schrittmacherimplantation

	Patienten mit	Patienten ohne	
	spätere Schrittmacherimplantation		
	n = 68	n = 82	P
Alter	59,7 ± 10,2	51,6 ± 16,8	< 0,001
Minimale Herzfrequenz	37,95 ± 6,9	45,0 ± 7,8	< 0,0001
Frequenzanstieg Atropin	24,9 ±13,7	24,7 ± 10,4	n.s.
Mysimale Frequenz nach Atropin	76,9 ±15,1	84,4 ± 13,6	n.s.
SRT_{max}	2513,6 ± 1931,2	1655,9 ± 695,8	< 0,0001
$CSRT_{max}$	1277,6 ± 1299,9	656,6 ± 653,8	< 0,0001
SACT	123,1 ± 52,0 n = 33	129,7 ± 43,8 n = 46	n.s.
CP	n = 5	n = 6	-
TOTAL-SRT	1,76 ± 0,64	1,398 ± 0,396	< 0,0001
Spontane Periodendauer	1104,3 ± 241,7	993,7 ± 207,4	< 0,003
Recovery Ersatzrhythmus	3675,7 ± 1907,9 n = 15	2222,0 ± 1222,9 n = 5	n.s.
Spontane Pausen	2,33 ± 1,22 n = 16	1,64 ± 0,5 n = 12	n.s.
Intermittierendes VH-Flimmern	25 %	17,6 %	
SV-Tachykardien	5,9 %	1,4 %	
MED.THERAPIE	20,6 %	26,9 %	
Synkopen (fraglich)	41,2 %(4,4 %)	26,9 %(2,8 %)	
SCHWINDEL	66,2 %(2,9 %)	40,5 %(1,4 %)	

indikation aufgrund der nicht-invasiven und/oder invasiven Untersuchung ausgesprochen, bei weiteren 17,6 % lag eine relative Indikation vor. Patienten, die später einen Schrittmacher erhielten, klagten in 41,2 % über Synkopen und in 66,2 % über Schwindel, während bei Patienten ohne spätere Schrittmacherimplantation Synkopen in 26,9 % und Schwindel in 40,5 % vorkamen.

Die Unterschiede einzelner Parameter zwischen den Patienten mit und ohne Schrittmacherimplantation sagen noch nichts darüber aus, inwieweit im Einzelfall diese Parameter in der Lage sind, die spätere Entscheidung zur Therapie "vorauszusagen". Dies läßt sich an den folgenden Abbildungen ablesen.

Abb. 79 gibt vergleichend Daten zur Sensitivität und Spezifität der NICHT-INVASIVEN, Abb. 80 die der INVASIVEN Parameter wieder. Bei Berücksichtigung der oben angeführten Befunde (Kapitel 6.1), die nur einen geringen Anteil der spontanen Recovery und der Länge spontaner Pausen für einen positiven NICHT-INVASIVEN Befund ergeben haben, stellt die minimale Frequenz den wesentlichsten Parameter dar. Mit steigender Sensitivität des Parameters nimmt die Spezifität ab. Sowohl bei alleiniger Berücksichtigung der Symptom-gebundenen Kriterien als auch der Symptom-unabhängigen Kriterien läßt sich diese Korrelation zwischen Sensitivität und Spezifität zeigen. Die Sensitivität Symptom-unabhängiger Parameter war jeweils niedriger als die ähnlicher Kombinationen, bei denen auch das Vorhandensein von Symptomen berücksichtigt wurde. Die Zahl der falsch-positiven und -negativen Befunde war relativ hoch. Die maximale Sensitivität der NICHT-INVASIVEN Parameter betrug 86,7 % bei einer Spezifität von 43,6 %.

Ähnlich verhielten sich die INVASIVEN Parameter (Abb. 80). Auch hier führte eine Zunahme der Rigidität der Kriterien zu einer Abnahme der Sensitivität, die maximal 64,7 % betrug bei einer Spezifität von 62,8 %. Die Häufigkeit falsch-positiver und -negativer Befunde war

relativ konstant. Vergleicht man gleiche Sensitivitätsgrade der NICHT-INVASIVEN und INVASIVEN Parameter (z.B. 60 %), so zeigt sich, daß die Spezifität der NICHT-INVASIVEN Parameter etwas niedriger liegt als die Spezifität der INVASIVEN.

6. ABSCHLIESSENDE BEMERKUNGEN

Die dargestellten verschiedenen Verfahren zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion bei m Menschen erlauben einen tieferen Einblick in die zu Grunde liegenden Mechanismen der Störungen der Sinusknotenfunktion und geben eine wesentliche Hilfe bei der Diagnose der verschiedenen Manifestationen. Eine in jedem Fall ausreichende Erklärung für die Beschwerden des Patienten läßt sich jedoch weder mit einer Methode alleine noch durch die Kombination verschiedener Teste gewinnen, zumal in vielen Fällen vermutet werden muß, daß die angegebenen Beschwerden extrakardialer Genese sind. Das Krankheitsbild des Sinusknoten-Syndroms ist zu vielgestaltig und wechselhaft, als daß es sich in eine "Formel" bringen ließe. Besondere Probleme bietet im Einzelfall vor allem die Phasenhaftigkeit des Krankheitsverlaufes, wobei Phasen einer anscheinend normalen mit solchen ei ner offensichtlich pathologischen Sinusknotenfunktion miteinander wechseln können. Nur selten bietet sich dem Untersucher ein konstantes Bild der Funktionsstörung des Sinusknotens. Insbesondere diese Wechselhaftigkeit muß bei der diagnostischen Erfassung berücksichtigt w erden. Hierfür bietet sich vor allem die Langzeit-Registrierung des EKG an. Jedoch können auch mit dieser Methode nicht immer ausreichende Informationen über den Schweregrad der Funktionsstörung gewonnen werden. In diesen Fällen wird man sich wei terer Untersuchungen bedienen, wobei vor allem intrakardiale Stimulationsverfahren in Frage kommen. Hierbei dürfte für die weitere Therapie die Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit eine größere Bedeutung haben als die programmierte Einzelstimulation zur Berechnung der sinu-atrialen Leitungszeit. Die Sinusknotenerholungszeit läßt sich für Routinefragen ohne großen technischen Aufwand mit Hilfe eines auf Intensivstationen üblichen kleinen Schrittmachergerätes unter Verwendung flexibler Stimulationskatheter ermitteln. Die Registrierung kann ohne weiteres auf einem üblichen EKG-Schreiber erfolgen, wobei nach Beendigung der

Stimulation möglichst ein atriales Potential über die Schrittmacherelektrode abgeleitet werden sollte, um eine exakte Angabe der Länge der Pause nach Beendigung der Stimulation bis zur ersten Vorhofaktion zu ermöglichen. Die Registrierung des Vorhofpotentials nach Ende der Stimulation ist bei Beachtung der Sicherheitsvorschriften (floating input) technisch ohne Aufwand möglich.

Dagegen ist die Ermittlung der sinu-atrialen Leitungszeit mittels programmierter atrialer Stimulation nach STRAUSS u. Mitarb. (1973) technisch wesentlich aufwendiger, da sie ein Gerät mit der Möglichkeit, Einzelstimuli abzugeben, verlangt. Zudem ist die Auswertung zeitaufwendig, was nur durch automatische Vermessung der Intervalle und anschließende rechnergestützte Auswertung der Daten erleichtert werden kann. Zu der kürzlich von NARULA (1977) vorgeschlagenen Methode läßt sich noch kein abschließendes Urteil abgeben. Sie bietet zumindestens den Vorteil eines geringeren apparativen Aufwandes und der raschen Auswertbarkeit.

Letztlich ist die Entscheidung zur Schrittmachertherapie erst nach Abwägen aller Umstände und Befunde möglich. Nur in Ausnahmefällen wird man sich zur Implantation eines Schrittmachers lediglich auf Grund einer pathologischen Sinusknotenerholungszeit entschließen. Die Bedeutung der einzelnen Parameter für die Charakterisierung des Sinusknoten-Syndrom in prognostischer Sicht ist bisher noch unbekannt. Auch die Möglichkeit, mittels pharmakologischer Funktionsteste eine prognostische Aussage zu machen, muß noch verfolgt werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Das Sinusknoten-Syndrom hat erst während der letzten Jahre zunehmende Beachtung erlangt. Unter Sinusknoten-Syndrom werden verschiedene komplexe atriale Rhythmusstörungen zusammengefaßt wie intermittierende oder permanente Sinusbradykardie, SA-Block, Sinusknoten-Stillstand und paroxysmal auftretende supraventrikuläre Tachyarrhythmien. Diese Rhythmusstörungen treten oft nur intermittierend auf, so daß die Diagnostik mit erheblichen Problemen belastet ist. Den ersten wesentlichen Fortschritt in der Diagnostik des Sinusknoten-Syndroms brachte die Langzeit-Elektrokardiographie sowie in neuerer Zeit atriale Stimulationsverfahren zur indirekten Testung der Sinusknotenfunktion.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Sinusknotenfunktion bei 51 Normalpersonen, 150 Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion und 298 Patienten mit klinisch unauffälliger Sinusknotenfunktion, aber mit verschiedenen Rhythmus- und Leitungsstörungen geprüft. Die führende Rhythmusstörung bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion war die intermittierende, seltener die permanente Sinusbradykardie, gefolgt von SA-Blockierungen und Tachyarrhythmien. 80 % der Patienten waren symptomatisch; sie klagten über Schwindel (51%) und/oder Synkopen (33 %). Patienten mit niedrigerer spontaner Herzfrequenz waren häufiger symptomatisch als solche mit einer relativ hohen minimalen Herzfrequenz. Der Anstieg der Herzfrequenz auf Atropin war bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion geringer als bei einem Vergleichskollektiv. Auch der Anstieg der Herzfrequenz im Belastungs-EKG war vermindert.

Zur weiteren Klärung der zu Grunde liegenden Rhythmusstörungen, teilweise im Hinblick auf eine Schrittmacher-Implantation, wurden invasive Untersuchungen durchgeführt. Die hochfrequente atriale Stimulation diente zur Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit (SRT). Hierunter wurde die Länge der Pause nach abrupter Beendigung der künstlichen Vorhoftachykardie bis zum Einspringen des Sinusrhythmus verstanden. Diese Stimulationen wurden jeweils während 30 sec auf verschiedenen Frequenzstufen durchgeführt. Aus der elativen Länge der fünf ersten Zyklen nach Beendigung der Stimulation wurde zu itzlich die Gesamterholungszeit des Sinusknotens berechnet (TOTAL-SRT). M ttels programmierter atrialer Einzelstimulation wurde die sinu-atriale Leitu gszeit (SACT) bestimmt. Die normalerweise zu findende gesetzmäßige Reaktion s Sinusknotens auf vorzeitige Stimuli erlaubt die Berechnung der SACT a der Länge der nicht-kompensatorischen Pausen durch Abzug der spontanen Pe oden-dauer . Die Berechnung der SACT kann dann unmöglich sein, wenn ein c isches Muster der postextrasystolischen Pausen (CP) oder eine kontinuierlic er-längerung der postextrasystolischen Pausen ohne Plateau vorliegen. ben können unterschiedliche Muster der postextrasystolischen Pausen gefun werden, die zumindestens teilweise durch die Refraktäritätsverhältniss

im Sinusknoten bestimmt werden. Ein anderes Verfahren zur Bestimmung der SACT bedient sich der kontinuierlichen Vorhofstimulation. Die SACT wird in ähnlicher Weise aus der Länge der Pause nach Abschalten der Stimulation und der spontanen Periodendauer errechnet.

Die methodischen Befunde zu diesen Parametern der Sinusknotenfunktion ergaben keine signifikante Altersabhängigkeit. Die SRT korrelierte linear mit der spontanen Periodendauer; nach Frequenzkorrektur (korrigierte SRT= CSRT) bestand diese Abhängigkeit von der spontanen Periodendauer nicht mehr. Dagegen waren TOTAL-SRT und SACT nicht frequenzabhängig. Die Reproduzierbarkeit der beiden Stimulationsverfahren war bei kurzfristiger Wiederholung gut. Bei Wiederholung nach mehreren Monaten fanden sich im Einzelfall jedoch deutliche Abweichungen.

Bei Normalpersonen betrug die mittlere SRT_{max} 1026$\pm$191 ms, die $CSRT_{max}$ 278$\pm$ 97 ms, die TOTAL-SRT 1,173$\pm$0,110 und die mittlere SACT 87,5$\pm$ 19,3 ms. Als obere Normwerte wurden für die SRT_{max} 1400 ms, die $CSRT_{max}$ 470 ms, die TOTAL-SRT 1,393 und die SACT 126 ms errechnet.

Bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion wurden teilweise erhebliche Verlängerungen einzelner oder mehrerer Parameter gefunden. Die mittlere SRT_{max} betrug 2048,2$\pm$1454 ms, die $CSRT_{max}$ 931,5$\pm$1041,9 ms, die TOTAL-SRT 1,566$\pm$0,55 und die mittlere SACT 126,6$\pm$47,1 ms. Patienten mit isolierter Sinusbradykardie hatten seltener abnorme Werte als Patienten mit SA-Block bei Sinusbradykardie oder mit Bradykardie-Tachykardie Syndrom. Die minimale Herzfrequenz war bei Patienten mit SA-Block bei Sinusbradykardie am niedrigsten. Bei symptomatischen Patienten waren die mittlere SRT_{max}, $CSRT_{max}$ und die Total-SRT deutlich länger als bei den asymptomatischen Patienten; die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch Patienten mit verschiedenartigen Leitungs- und Rhythmusstörungen wiesen gelegentlich abnorme Parameter der Sinusknotenfunktion auf als Hinweis auf eine latente Störung der Sinusknotenfunktion.
Als Reaktion auf frühzeitige atriale Stimuli wurden bei manchen Patienten atriale Echoschläge beobachtet, die die Kriterien eines Sinusknoten-Reentry erfüllten. Detaillierte Messungen der intraatrialen Erregungsausbreitung (atrial mapping) während derartiger Echoschläge ergaben, daß die Sequenz der atrialen Erregung derartiger Echoschläge weitgehend mit derjenigen des spontanen Sinusrhythmus übereinstimmte. Diese Befunde belegen, daß der sog. Sinusknoten-Reentry , wenn nicht im Sinusknoten selbst, so doch zumindestens im Bereich des hohen Vorhofes lokalisiert wein muß. Die klinischen und elektrophysiologischen Befunde der Patienten mit Reentry unterschieden sich

nicht von denjenigen der Patienten ohne Sinusknoten-Reentry.

Zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven und invasiven Parameter bei gegenseitigem Vergleich oder bei Vergleich mit der Symptomatik des Patienten wurden die Parameter mit unterschiedlicher Rigidität verglichen. Es zeigte sich, daß weder die nicht-invasiven noch die invasiven Befunde in allen Fällen in der Lage waren, eine Erklärung für die Symptomatik des Patienten zu geben. Dies weist darauf hin, daß sicher bei einem Teil der Patienten die Beschwerden nicht kardial bedingt sind. Auch die spätere Entscheidung zur Implantation eines Schrittmachers, die auf Grund aller klinischen Befunde erfolgte, ließ sich nicht immer anhand nicht-invasiver oder invasiver Befunde voraussagen. Insgesamt weist die nicht-invasive Untersuchung eine etwas höhere Sensitivität bei der Erkennung einer Sinusknotenfunktionsstörung auf, während die invasive Technik eine höhere Spezifität hat.

Literaturverzeichnis

AGRUSS,N.S., ROSIN,E.Y., ADOLPH,R.J., FOWLER,N.O.:
Significance of chronic sinus bradycardia in elderly people.
Circulation 46, 1972, 924

ALLESSIE,M.A., BONKE,F.I.M., SCHOPMAN,F.J.G.:
Circus movement in rabbit heart atrial muscle as a mechanism of tachycardia.
Circ.Res. 33, 1974, 54-62

ALLESSIE,M.A., BONKE,F.I.M., SCHOPMAN,F.J.G.:
Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia.
II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes
Circulation Res. 39, 1976, 168

ALLESSIE,M.A., BONKE,F.I.M., SCHOPMAN, F.J.G.:
Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia.
III. The "leading circle" concept: A new mode of circus movement in cardiac tissue without involvement of an anatomical obstacle
Circulation Res. 41,1977, 9

ALLESSIE,M.A.:
Is sustained circus movement into the sinus node possible?
In: F.I.M.Bonke, ed., The sinus node: structure, function, and clinical relevance (im Druck)

AMAT-y-LEON,F., DHINGRA,R.C., WU,D.et al.:
Catheter mapping of retrograde atrial activation. Observations during ventricular pacing and AV nodal reentrant paroxysmal tachycardia.
Brit.Heart J. 38, 1976, 355-362

AMORY,D.W., WEST,T.C.:
Chronotropic responses following direct stimulation of the isolated sinoatrial node: a pharmacologic evaluation.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 137, 1962, 14

ARVESTY,J.M., COHEN,S.J.m MORKIN,E.:
Bradycardia-tachycardia syndrome: Results in twenty-eight patients treated by combined pharmacologic therapy and pacemaker implantation.
Chest 66, 1974, 257-263

BASHOUR,T., HEMB,R., WICKRAMESKARAN,R.:
An unusual effect of atropine on overdrive suppression.
Circulation 48, 1973, 911-913

BAYER,R., KALUSCHE,D., KAUFMANN,R., MANNHOLD,R.:
Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D 600 in mammalian myocardium. III. Effects of the optical isomers on transmembrane action potentials.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 290, 1975, 81-97

BENDITT,D.G., STRAUSS,H.C., SCHEINMAN,M.M., BEHAR,V.S., WALLACE,A.G.:
Analysis of secondary pauses following termination of rapid atrial pacing in man.
Circulation 54, 1976, 436

BIGGER,J.T.,jr., STRAUSS,H.C.:
The evaluation of sinoatrial function in man.
Med.Coll.Va Quart 9, 1973, 77

BIRCHFIELD,R.I., MENEFEE,E.E., BRYANT,G.D.N.:
Disease of the sinoatrial node associated with bradycardia, asystole, syncope, and paroxysmal atrial fibrillation.
Circulation 16, 1957, 20

BISSETT,J.K., de SOYZA,N., KANE,J.J., SCHMITT,N.M.:
Improved sinus node sensing after atropine.
Amer.Heart J. 91, 1976a, 752-756

BLEIFELD,W., RUPP,M., FLEISCHMANN,D., EFFERT,S.:
Syndrom des kranken Sinusknotens ("Sick-Sinus-Syndrome")
Dtsch.med.Wschr. 99, 1974, 795

BLÖMER,H., WIRTZFELD,A., DELIUS,W., SEBENING,H.:
Das Sinusknoten-Syndrom
Z.Kardiol. 64, 1975, 697-721

BLUMBERGER,K.:
Die Unterscheidung zweier Typen von sinuaurikulärem Block.
Dtsch.med.Wschr. 62, 1936, 1377-78

BOINEAU,J., BILITCH,M., ZUBIATE,P., RICKETTS,H., KAFRUNI,G., MOONEY,C.:
Mapping cardiac excitation and surgical intervention in patients with ventricular arrhythmias.
Circulation 52, suppl. II-138, 1975

BONKE,F.I.M., BOUMAN,L.N., van RIJN,H.E.:
Change of cardiac rhythm in the rabbit after an atrial premature beat.
Circulation Research 24, 1969, 533-544

BONKE,F.I.M., BOUMAN,L.N., SCHOPMAN,F.J.G.:
Effect of an early atrial premature beat on activity of the sinoatrial node and atrial rhythm in the rabbit.
Circulation Research 29, 1971, 704-715

BONKE,F.I.M.:
Electrotonic spread in the sinoatrial node of the rabbit heart.
Pfluegers Arch. 339, 1973, 17

BOUMAN,L.N., GERLINGS,E.D., BIERSTEKER,P.A., BONKE,F.I.M.
Pacemaker shift in the sinoatrial node during vagal stimulation.
Pfluegers Arch. 3o2, 1968, 255

BOUVRAIN,Y., SLAMA,R., TEMKINE,J.:
Le bloc sino-auriculaire et les "maladies du sinus".
Arch.Mal. Coeur 6o, 1967, 753

BOZLER,E.:
The initiation of impulses in cardiac muscle.
Amer.J.Physiol. 138, 1943a, 273-282

BOZLER,E.:
Tonus changes in cardiac muscle and their significance for the initiation of impulses.
Amer.J.Physiol. 139, 1943b, 477-48o

BRECHENMACHER,C., VOEGTLIN,R.:
Tachycardie sinusale par réentrée.
Ann.Cardiol. Angéiol. 23, 1974, 535-538

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., BOTH,A., LOOGEN,F.:
Die Bestimmung der "sinu-atrialen Leitungszeit" beim Menschen, pp. 25-44
In: His-Bündel-Elektrographie, ed. L.Seipel, F.Loogen and A.Both,
F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1975a

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., HÖHFELD,E., BOTH,A., LOOGEN,F.:
Pharmakologische Beeinflussung der "sinu-atrialen Leitungszeit" und der Sinusknotenautomatie beim Menschen.
Z.Kardiol. 64, 1975b, 895

BREITHARDT,G.,SEIPEL,L.,BOTH,A.,LOOGEN,F.:
Direct stimulation of the sinus node in man. A possible explanation for an unusual finding during premature atrial stimulation.
Europ.J.Cardiol. 3,1975c,323.

BREITHARDT,G., SEIPEL,L.:
The influence of drugs on sinoatrial conduction time in man
In: Cardiac Pacing. Diagnostic and therapeutic tools, ed. by B.Lüderitz,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976a, 58-72

BREITHARDT,G., SEIPEL,L.:
The effect of premature atrial depolarization on sinus node automaticity in man.
Circulation 53, 1976b, 920-925

BREITHARDT,G., SEIPEL,L.:
Reaktion des menschlichen Sinusknotens auf frühzeitige Depolarisation:
Sinusknoten-Reentry und Sinusknoten-Eintrittsblock.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 42, 1976c, 228

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., BOTH,A., LOOGEN,F.:
The effect of atropine on calculated sinoatrial conduction time in man.
European Journal of Cardiology, 4, 1976a, 49-57

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., BOTH,A., WIEBRINGHAUS,E.:
Potentiell gefährliche Nebenwirkungen von Antiarrhythmika auf die Sinusknotenfunktion.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 82, 1976b, 1259

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., LOOGEN,F.:
Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction.
Circulation 56, 1977, 43

BREITHARDT,G., SEIPEL,L.:
Sequence of atrial activation in patients with atrial echo beats.
In: F.I.M.Bonke, ed., The sinus node: structure, function, and clinical relevance, im Druck

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., WIEBRINGHAUS,E., LOOGEN,F.:
Acute effects of verapamil on sinus node function in man.
Europ.J.Cardiol., im Druck

BREITHARDT,G., SEIPEL,L., WIEBRINGHAUS,E.:
Dual effects of verapamil on sinus node function in man.
In: The sinus node; structure, function, and clinical relevance, ed. Bonke, F.I.M., im Druck

BRODSKY,M., WU,D., DENES,P., KANAKIS,C., ROSEN,K.M.:
Arrhythmias documented by 24 hour continous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease.
Amer.J.Cardiol. 39, 1977, 390

BROOKS,C.Mc C., LU, H.-H.:
The sinoatrial pacemaker of the heart (1972)
Ch.C.Thomas, Publisher, Springfield, Ill.

CARALIS,D.G., VARGHESE,P.J.:
Familial sinoatrial node dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology.
Br.Heart J. 38, 1976, 951

CASTELLANOS,A., ARANDA,J., MOLEIRO,F., MALLON,S.M., BEFELER,B.:
Effects of the pacing site in sinus node reentrant tachycardia.
J.Electrocardiol. 9, 1976, 165-69

CHADDA,K., GUPTA,P., LICHSTEIN,E., SAYEED,M., MAN-LIU,H.:
Deleterious effects of lidocaine on sinus node function in patients with sick sinus syndrome.
Clin.Res. 21, 1973a, 408

CHADDA,K.D., BANKA,V.S., HELFANT,R.H.:
Determinants and reproducibility of sinus node recovery time (abstr.)
Clin.Res. 21, 1973b, 4o8

CHADDA,K.D., BANKA,V.S., HELFANT,R.H.:
Sinus node recovery time: experimental effects of physiological interventions.
Fed.Proc. 33, 1974, 431

CHADDA,K.D., BANKA,V.S., BODENHEIMER,M.M., HELFANT,R.H.:
Corrected sinus node recovery time: experimental physiologic and pathologic determinations.
Circulation 51, 1975, 797-8o1

CHENG,T.O.:
Transvenous ventricular pacing in the treatment of paroxysmal atrial tachyarrhythmias alternating with sinus bradycardia and standstill.
Amer.J.Cardiol. 22, 1968, 874

CHIBA,S.:
Effects of verapamil on the blood-perfused, isolated atrium preparation of the dog heart.
Jap.Heart J. 16, 1975, 7o9

CHILDERS,R.W., ARNSDORF,M.F., de la FUENTE,D.J., GAMBETTA,M., SVENSON,R.:
Sinus nodal echoes. Clinical case report and canine studies.
Amer.J.Cardiol. 31, 1973, 22o

CRAMER,M., SIEGAL,M., BIGGER,J.T.,jr., HOFFMAN,B.F.:
Characteristics of extracellular potentials recorded from the sinoatrial pacemaker of the rabbit.
Circulation Res. 41, 1977, 292,3oo

CRANEFIELD,P.F.:
The conduction of the cardiac impulse. The slow response and cardiac arrhythmias.
Futura Publishing Comp.New York 1975

CROOK,B., KITSON,D., McCOMISH,M., JEWITT,D.:
What is the role of clinical electrophysiology in the evaluation of patients with sino-atrial disease? (abstr.)
7th European Congress of Cardiology, 1976, Amsterdam

CURRY,P.V.L., KRIKLER,D.M.:
Paroxysmal reciprocating sinus tachycardia
In: Re-entrant arrhythmias. Mechanisms and treatment. H.E.Kulbertus, ed.,
MTP Lancaster 1977, p. 39

DELIUS,W., WIRTZFELD,A., SEBENING,H., BLÖMER,H.:
Bedeutung der Sinusknotenerholungszeit beim Sinusknotensyndrom.
Dtsch.med.Wschr. 1oo, 1975, 23o5-2313

DEMOULIN,J.C., HENRI,E., KULBERTUS.H.E.:
Pathological findings in the sino-atrial region of patients with atrial arrhythmias
Amer.J.Cardiol. 39, 1977, 263

DIGHTON,D.H.:
Sinoatrial block. Autonomic influences and assessment.
Brit.Heart J. 37, 1975, 321-25

DHINGRA,R.C., ROSEN,K.M., RAHIMTOOLA,S.H.:
Normal conduction intervals and responses in sixty-one patients using His bundle recordings and atrial pacing.
Chest 64, 1973, 55

DHINGRA,R.C., AMAT-y-LEON,F., WYNDHAM,C., WU,D., DENES,P., ROSEN,K.:
Sinus node function in man; observations with extra-stimulus technique.(abstr.)
Clin.Res. 22, 1974, 628A

DHINGRA,R.C., WYNDHAM,C., AMAT-y-LEON,F., DENES,P., WU,D., ROSEN,K.M.:
Sinus nodal responses to atrial extrastimuli in patients without apparent sinus node disease.
Amer.J.Cardiol. 36, 1975, 445

DOHMEN,H., WELLENS,H.J., LIE,K.J., DURRER,D.:
Sinus and a-v node function in sinus bradycardia following acute myocardial infarction.
Circulation 5o, 1974, Suppl. III-80

DORKIN,J.R.:
Sinus premature systoles.
Amer.J.Cardiol. 9, 1962, 8o4

EASLEY,R.M., GOLDSTEIN,S.:
Sino-atrial syncope.
Amer.J.Med. 5o, 1971, 166

ECKBERG,D.L., DRABINSKY,M., BRAUNWALD,E.:
Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease.
New Engl.J.Med. 285, 1971, 877

EDELIST,A., LANGENDORF,R., PICK,A., KATZ,L.N.:
Physiologic and pharmacologic studies in Stokes-Adams disease patients during the use of an artifical cardiac pacemaker: I. Effect of rapid artifical stimulation on the inherent rate of spontaneous cardiac pacemakers.
Circulation 28, 1963, 715

EDENS,E.:
Über atrioventrikuläre Automatie und sinuaurikuläre Leitungsstörung beim Menschen.
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 136, 1921, 2o7-236

EFFERT,S., REIFFERSCHEID,M., MEYER,J.:
Schrittmacherbehandlung bei sinoauriculärem Block mit anfallsweisem Vorhofflimmern.
Dtsch.med.Wschr. 93, 1968, 2498

ELIASEN,P., ANDERSEN,M.:
Sinoatrial block during lithium treatment.
Europ.J.Cardiol. 3, 1975, 97

EL-SAID,G.M., GILETTE,P.C., MULLINS,C.E., NIHILL,M.R., McNAMARA,D.G.:
Significance of pacemaker recovery time after the mustard operation for transposition of the great arteries.
Amer.J.Cardiol. 38, 1976, 448

ENGEL,T.R., BOUDOULAS,H., SCHAAL,S.F.:
The relationship of sinoatrial dysfunction to atrioventricular conduction (abstr.)
Clin.Res. 21, 1973a, 417

ENGEL,T.R., BOND,R.C., SCHAAL,S.F.:
First degree sinoatrial block.
Circulation 48, 1973b, suppl. IV-161

ENGEL,T.R., MEISTER,S.G., FEITOSA,G.S., FISCHER,H.A., FRANKL,W.S.:
Appraisal of Sinus Node Artery Disease.
Circulation 52, 1975, 286

ENGEL,T.R., BOND,R.C., SCHAAL,S.F.:
First-degree sinoatrial heart block: Sinoatrial block in the sick sinus syndrome.
Amer.Heart J. 91, 1976, 3o3-31o

ERAUT,D., SHAW,D.B.:
Sinus bradycardia.
Brit.Heart J. 33, 1971, 742

EVANS,G.T., SCHEINMAN,M.M., WALLACE,G., STRAUSS,H.C.:
Adverse effects of sympatholytic agents in patients with hypertension and sinus node dysfunction
Circulation 54, Suppl. II, 278, 1976

EYSTER,J.A.E., MEEK,W.J.:
Experiments on the origin and conduction of the cardiac impulse.
VI. Conduction of the excitation from the sino-auricular node to the right auricle and atrioventricular node.
Arch.Int.Med. 18, 1916, 775

FERRER,J.:
The sick sinus syndrome in atrial disease.
J.amer.Med.Ass. 2o6, 1968, 645

FERRER,M.I.:
The sick sinus syndrome.
Circulation 47, 1973, 635

FERRER,M.I.:
The sick sinus syndrome.
Futura Publishing Company, New York, 1974

FLEISCHMAN,P.:
Sinoatrial node entrance block.
Circulation 47, 1973, 211

GATTENLÖHNER,W., WIESMANN,B.:
Der kranke Sinusknoten
Med.Klin. 72, 1977, 427-434

GASKELL,W.H.:
On the innervation of the heart with special reference to the tortoise.
J.Physiol. 4, 1884, 43-127

GEIGER,A.J., GOERNER,J.R.:
Premature beats of sinus origin.
Amer.Heart J. 3o, 1945, 284

GINKS,W.R., OAKLEY,C.M.:
Lazy sinus syndrome.
Proc.Roy.Soc.Med. 63, 197o, 13o7

GOLDREYER,B.N., DAMATO,A.N.:
Sinoatrial-node entrance block.
Circulation 44, 1971, 789-8o2

GOULD,L., REDDY,C.V.R.:
Failure of cardiac conduction studies to detect the sick sinus syndrome.
Angiology 26, 1975, 467

GRAYZEL,J., ANGELES,J.:
Sino-atrial block in man provoked by quinidine.
J.Electrocardiol. 5, 1972, 289

GREENWOOD,R.J., FINKELSTEIN,D., MONKEIT,R.:
Sino-atrial heart block with Wenckebach phenomenon.
Amer.J.Cardiol. 8, 1961, 14o-6

GREENWOOD,R.J., FINKELSTEIN,D.:
Sino-atrial heart block.
C.C.Thomas, Publ., Springfield, Ill. 1964

GREENWOOD,R.D., ROSENTHAL,A., SLOSS,L.J., La CORTE,M., NADAS,A.S.:
Sick sinus syndrome after surgery for congenital heart disease.
Circulation 52, 1975, 2o8

GRENDAHL,H., MILLER,M., SIVERTSSEN,E.:
Registration of sinus node recovery time in patients with sinus rhythm and in patients with dysrhythmias.
Acta med.scand. 197, 1975, 4o3-4o8

GROHMANN,H.W., THEISEN,K., HALBRITTER,R., JAHRMÄRKER,H.:
Zum Verhalten des Sinusknotens bei der Vorhofstimulation.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 78, 1972, 1o91

GUPTA,P.K., LICHTENSTEIN,E., BADNI,E.:
Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome.
Amer.J.Cardiol. 34, 1974, 265-27o

GURTNER,H.P., LENZINGER,H.R., DOLDER,M.:
Clinical aspects of the sick sinus syndrome.
In: Cardiaç Pacing, diagnostic and therapeutic tools, ed. by B.Lüderitz, 1976a, p. 12-24, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

GURTNER,H.P., LENZINGER,H.R., DOLDER,M.:
Klinik des Sinusknotensyndroms
Herz/Kreislauf 8, 1976b, 485-492

HARTZLER,G.O., MALONEY,J.D.:
Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity intracardiac recordings and clinical assessment
Arch.intern.Med. 137, 1977, 727-731

HAN,J., MALOZZI,A.M., MOE,G.K.:
Sino-atrial reciprocation in the isolated rabbit heart.
Circ.Res. 22, 1968, 355

HATLE,L., BATHEN,J., ROKSETH,R.:
Sinoatrial disease in acute myocardial infarction. Long-term prognosis.
Brit.Heart J. 38, 1976, 41o-414

HILDEBRAND,H.E.:
Der Sinusknoten bei Arrhythmie.
Virch.Arch. 337, 1964, 515

HIRSCHFELD,D.S., PETERS,R., KUNKEL,F., MELVIN,M., SCHEINMAN,M.:
Sinoatrial conduction time (SACT) and abnormal perinodal refractoriness in patients with sinus node disease (SND)
Circulation 52, suppl. II-112, 1975

HOFFMAN,B.F., CRANEFIELD,P.F.:
"Electrophysiology of the Heart"
McGraw-Hill Book Company New York 196o

HOLSINGER,J.W.,jr., WALLACE,A.G., SEALY,W.C.:
The identification and surgical significance of the atrial internodal conduction tracts.
Ann.Surg. 167, 1968, 447

HOLTER,N.J.:
New Method for Heart Studies.
Science 134, 1961, 1214

HUTTER,O.F., TRAUTWEIN,W.:
Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibres in the sinus venosus of the heart.
J.gen.Physiol. 39, 1956, 715

IIJIMA,T., TAIRA,N.:
Modification by manganese ions and verapamil of the response of the atrio-ventricular node to norepinephrine.
European J.Pharmacol. 37, 1976, 55-62

JAMES,T.N.:
Anatomy of the human sinus node.
Anat.Res. 141, 1961, 1o9-139

JAMES,T.N.:
The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart.
Amer.Heart J. 66, 1963, 498-5o8

JAMES,T.N., SHERF,L., FINE,G.:
Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog.
Circulation 34, 1966, 635-641

JAMES,T.N., MARSHALL,T.K.:
De Subitaneis Mortibus. XVII. Multifocal Stenoses Due to Fibromuscular Dysplasia of the Sinus Node Artery.
Circulation 53, 1976, 736

JANSE,M.J., ANDERSON,R.H.:
Specialized internodal atrial pathways-fact or fiction?
Europ.J.Cardiol. 2, 1974, 117-136

JERVELL,O.:
Sinusarytmier og sino-aurikulaere ledningsforstyrrelser.
Nord.Med. 26, 1945, 815

JOACHIM,G.:
Vier Fälle von Störung der Reizleitung im Herzmuskel.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 85, 19o5, 373

JORDAN,J., YAMAGUCHI,I., MANDEL,W.J.:
Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome.
Circulation 54, suppl. II-23o, 1976

JORDAN,J., YAMAGUCHI,I., MANDEL,W.J.:
Characteristics of sinoatrial conduction in patients with coronary artery disease.
Circulation 55, 1977, 569

JOSE,A.D.:
Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man.
Amer.J.Cardiol. 18, 1966, 476

JOSE,A.D., STITT,F.:
Cardiac function after combined beta-adrenergic and cholinergic blockade.
Relationship of intrinsic rate to contractile force of the heart in dogs.
Circulation Res., suppl. III, 2o and 21, 1967

KAPLAN,B.M., LANGENDORF,R., LEV,M., PICK,A.:
Tachycardia-Bradycardia Syndrome (so-called "Sick Sinus Syndrome").
Pathology, mechanisms and treatment.
Amer.J.Cardiol. 31, 1973, 497

KEITH,A., FLACK,M.:
Form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebra heart.
J.Anat.Physiol. 41, 19o7, 172

KISS,P.:
Sino-aurikulärer Block bei einem diphterischen Kind.
Monatschr.f.Kinderheilk. 66, 1936, 3o-36

KLEIN,H.O., SINGER,D.H., HOFFMAN,B.F.:
Effects of premature systoles on sinus rhythm in the rabbit.
Circulation Res. 32, 1973, 48o-491

KLEINERT,M., BEER,P.:
Sinusknoten-Syndrom: Permanente Kammer/versus Vorhofstimulation.
Herz/Kreislauf 9, 1977, 7o1-7o5

KLINNERT,U., RIESENKAMPFF,W.-G., SCHEDLER,A.:
Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Karotissinus- und Sinusknoten-syndrom.
Z.Kardiol. 66, 1977, 22o-222

KOHLHARDT,M., FIGULLA,H.-R., TRIPATHI,O.:
The slow channel as the predominant mediator of the excitation of the sinoatrial pacemaker cell.
Bas.Res.Cardiol. 71, 1976, 17-26

KULBERTUS,H.E., LEVAL-RUTTEN,F. de, DEMOULIN,J.C.:
Sino-atrial disease: a report on 13 cases.
J.Electrocardiol. 6, 1973, 1294

KULBERTUS,H.E., LEVAL-RUTTEN,F.de, MARY,L., CASTERS,P.:
Sinus node recovery time in the elderly.
Brit.Heart J. 37, 1975, 42o-425

LAAKE,H.:
A case of paroxysmal auricular tachycardia with sino-auricular and atrio-ventricular block.
Acta Med.Scand. 124, 1946, 52

LANG,K., HUPPENBAUER,B., LIMBOURG,P., JUST,H.:
Die Sinusknotenerkrankung.
Med.Welt 27, 1976, 1281

LANGE,G.:
Action of driving stimuli from intrinsic and extrinsic sources on in situ cardiac pacemaker tissues.
Circulation Res. 17, 1965, 449-459

LANGENDORF,R., MINTZ,S.S.:
Premature systoles originating in the sino-auricular node.
Brit.Heart J. 8, 1946, 178

LANGENDORF,R., LESSER,M.E., PLOTKIN,P., LEVIN,B.D.:
Atrial parasystole with interpolation: observations on prolonged sinoatrial conduction.
Amer.Heart J. 63, 1962, 649

LEAN Mac,W.A.H., KARP,R.B., KOUCHOUKOS,N.T., JAMES,T.N., WALDO,A.L.:
P waves during ectopic atrial rhythms in man. A study utilizing atrial pacing with fixed electrodes.
Circulation 52, 1975, 426

LEE,C.H., COHEN,L.S., CANNOM,D.S.:
Limitations of sinoatrial recovery time in assessing sinus node dysfunction.
Circulation 52, suppl. II-12, 1975

LEHMANN,H., KLEIN,U.E.:
Familiäre sinuatriale und atrioventrikuläre Herzrhythmusstörungen als Ursache einer akutmedizinischen Notfallsituation.
Med.Klinik 72, 1977, 1379-85

LEKIEFFRE,J., THERY,Cl., KETELERS,J.-Y., DUPUIS,B., WAREMBOURG,H.:
Le noeud sino-auriculaire
Ann.Cardiol.Angeiol. 23, 1974, 461-472

LENZINGER,H.R., DOLDER,M., GERTSCH,M.:
Sinusknotensyndrom (sick sinus syndrome)
Schw.med.Wschr. 1o6, 1976, 1498-15o3

LEVINE,S.A.:
Observations on sinoauricular heart block.
Arch.Intern.Med. 17, 1916, 153

LEWIS,T.:
Galvanometric curves yielded by cardiac beats generated in various areas of the auricular musculature. The pacemaker of the heart.
Heart, 2, 191o, 23

LEWIS,T., OPPENHEIMER,B.S., OPPENHEIMER,A.:
Site of origin of the mammalian heart: The pacemaker in the dog.
Heart 2, 191o, 147

LIPPESTAD,C.T., MORTON,P.F.:
Sinus arrest in proximal right coronary artery occlusion.
Amer.Heart J. 74, 1967, 551

LLOYD-MOSTYN,R.H., KIDNER,R.H., ORAM,S.:
Sinuatrial disorder including the bradytachycardia syndrome.
Quart.J.Med. 42, 1973, 41

LOWN,B.E.:
Electrical reversion of cardiac arrhythmias.
Brit.Heart J. 29, 1967, 469-489

LU,H.H., LANGE,G., BROOKS,C.C.Mc.:
Factors controlling pacemaker action in cells of the sinoatrial node.
Circulation Res. 17, 1965, 46o

MANDEL,W.J., HAYAKAWA,H., DANZIG,R., MARCUS,H.S.:
Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression.
Circulation 44, 1971, 59-66

MANDEL,W.J., HAYAKAWA,H., ALLEN,H.N., DANZIG,R., KERMAIER,A.J.:
Assessment of sinus node function in patients with sick sinus syndrome.
Circulation 46, 1972, 761-769

MANDEL,W.J., LAKS,M.M., OBAYASHI,K.:
Sinus node function. Evaluation in patients with and without sinus node disease.
Arch.Intern.Med. 135, 1975, 388-394

MASINI,G., DIANDA,R., GRAZIINA,A.:
La stimolazione atriale programmata nello studio della conduzione seno-atriale nel soggetto normale.
Giorn.It.Card. 5, 1975a, 675

MASINI,G., DIANDA,R., GRAZIINA,A.:
Analysis of sino-atrial conduction in man using premature atrial stimulation.
Cardiovasc.Res. 9, 1975b, 498-5o8

MASUDA,M.O., CARVALHO de,A.P.:
Sinoatrial transmission and atrial invasion during normal rhythm in the rabbit heart.
Circul.Res. 37, 1975, 414

MEDVEDOWSKY,J.L., BARNAY,C., DELAAGE,M., NICOLAI,P., CHOSTAKOFF,F.:
Etude de la fonction sinusale. Résultats préliminaires.
Arch.Mal.Coeur 68, 1975, 225-237

MEDVEDOWSKY,J.L., BARNAY,C., VINCEY,J.C.:
Evaluation of sino-atrial conduction in man by premature atrial stimulation relation with sinus node recovery time. (abstr. 357).
7th European Congress of Cardiology, Amsterdam 1976

MEREDITH,J., TITUS,J.L.:
Anatomical atrial connections between sinus and A-V node.
Circulation 37, 1968, 566

MIKI,Y., ROTHBERGER,C.J.:
Experimentelle Untersuchungen über die Pause nach Vorhofextrasystolen.
Zschr.ges.exp.Med. 3o, 1922,347

MILLER,H.C., STRAUSS,H.C.:
Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit.
Circulation Res. 35, 1974, 935

MITSUI,T., FUSE,K., MIZUNO,A., SAIGUSA,M.:
Sinus node dysfunction and AV conduction disturbances following repair of atrial septal defect
In: Cardiac Pacing, ed. Y.Watanabe.
Excerpta Medica, Amsterdam 1977, pp. 135-139

MOSS,A.J., DAVIS,R.J.:
Brady-Tachy Syndrome.
Progr.Cardiovasc.Dis. 16, 1974, 439

MUSSO,E., VASSALLE,M.:
Inhibitory action of acetylcholine on potassium uptake of the sinus node.
Cardiovasc.Res. 9, 1975, 49o-497

NALEFSKI,L.A., BROWN,C.F.G.:
Action of atropine on the cardiovascular system in normal persons.
Arch.Intern.Med. (Chicago) 86, 195o, 898

NARULA,O.S.:
Atrioventricular conduction defects in patients with sinus bradycardia. Analysis by His bundle recordings.
Circulation 44, 1971, 1o96

NARULA,O.S., SAMET,P., JAVIER,R.P.:
Significance of the sinus-node recovery time.
Circulation 45, 1972, 14o-158

NARULA,O.S.:
Sinus node re-entry. A mechanism for supraventricular tachycardia.
Circulation 5o, 1974, 1114

NARULA,O.S.:
Disorders of sinus node function: Electrophysiologic evaluation.
In: His Bundel, Electrocardiography and clinical electrophysiology, ed. Narula, O.S.
Davis, Philadelphia, 1975, p. 275

NARULA,O.S.:
A new technique for measurements of sinoatrial conduction times.
In: F.I.M.Bonke, ed., The sinus node: structure, function, and clinical relevance. Im Druck

NIE,N.H., HULL,C.H., JENKINS,J.G., STEINBRENNER,K., BENT,D.H.:
Statistical package for the social sciences
2 ed. Mc Graw Hill Book Company 1975

NIEDERHAUSER,H., SIMONINI,P., FRIEDLI,B.:
Sinus Node Function and Conduction System after Complete Repair of Tetralogy of Fallot.
Circul. 52, 1975, 214

NORDECK,E., AVENHAUS,H.:
Paroxysmales Vorhofflimmern bei sinuaurikulärem Block.
Intensivmedizin 9, 1972, 3o5

OKADA,T., KONISHI,T.:
Effects of verapamil on SA and AV nodal action potentials in the isolated rabbit heart.
Jap.Circulation J. 39, 1975, 913

OKADA,R., GOTOH,K., NAKATA,Y., KITAMURA,K.:
Pathology of the sick sinus syndrome.
In: Cardiac pacing, ed. Y.Watanabe
Excerpta Medica, Amsterdam 1977, pp. 8-12

OKIMOTO,T., UEDA,K., KAMATA,C., YOSHIDA,H., OHKAWA,S-I., HIRAOKA,K., KUWAJIMA,I., SUGIURA,M., MURAKAMI,M., MATSUO,H.:
Sinus node recovery time and abnormal postpacing phase in the aged patients with sick sinus syndrome.
Jap.Heart J. 17, 1976, 29o

PAHLAJANI,D.B., MILLER,R.A., SERRATTO,M.:
Sinus node re-entry and sinus node tachycardia.
Amer.Heart J. 9o, 1975, 3o5-311

PARAMESWARAN,R., GOLDBERG,H.:
Effects of lidocaine on the sinus node and sino-atrial conduction (abstr.).
Circulation 48, 1973, suppl. IV-1o9

PARAMESWARAN,R., KAHN,D., MONKEIT,R., GOLDBERG,H.:
Sinus Bradycardia Due to Lidocaine: Clinical Electrophysiologic Correlations.
J.Electrocardiol. 7, 1974,75-78

PARAMESWARAN,R., OHE,T., GOLDBERG,H.:
Sinus node dysfunction in acute myocardial infarction.
Brit.Heart J. 38, 1976, 93-96

PARITZKY,Z., OBAYASHI,K., MANDEL,W.J.:
Atrial tachycardia secondary to sino-atrial node reentry.
Chest. 66, 1974, 526

PAULAY,K.L., VARGHESE,P.J., DAMATO,A.N.:
Sinus node reentry: An in vivo demonstration in the dog.
Circulation 46, 1972, suppl. II-27

PAULAY,K.L., VARGHESE,P.J., DAMATO,A.N.:
Sinus node reentry. An in vivo demonstration in the dog.
Circulation Res. 32, 1973a, 455-463

PAULAY,K.L., VARGHESE,P.J., DAMATO,A.N.:
Atrial rhythms in response to an early atrial premature depolarization in man.
Amer.Heart. J. 85, 1973b, 323-331

PAULAY,K.L., WEISFOGEL,B.M., DAMATO,A.N.:
Sinus nodal reentry: the effect of quinidine.
Amer.J.Cardiol. 33, 1974, 617-622

PAULAY,K.L., DAMATO,A.N.:
Effect of digoxin on sinus nodal reentry in the dog.
Amer.J.Cardiol. 35, 1975, 370

PAULAY,K.L., RUSKIN,J.N., DAMATO,A.N.:
Sinus and atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the same patient.
Amer.J.Cardiol. 36, 1975, 81o

PICKERING,T.G., DAVIES,J.:
Estimation of the conduction time of the baroreceptor-cardiac reflex in man.
Cardiovasc.Res. 7, 1973, 213

PLIAM,M.B., KRELLENSTEIN,D.J., VASSALLE,M., BROOKS,C.C.Mc.:
The Influence of Norepinephrine, Reserpine and Propranolol on Overdrive Suppression.
J.Electrocardiol. 8, 1975, 17-24

POP,T., EFFERT,S., FLEISCHMANN,D.:
Die elektrophysiologische Konstellation des sogenannten Syndroms des kranken Sinusknotens.
Z.Kardiol. 66, 1977, 3o3-3o9

PUECH,P., ESCLAVISSAT,M., SODI-PALLARES,D., CISNEROS,F.:
Normal auricular activation in the dog's heart.
Amer.Heart J. 47, 1954, 174-191

RAMLAU,R.:
Electrograms of the sinoatrial node in dogs following surgical implantation of electrodes on the epicardium.
J.Electrocardiol. 7, 1974, 137-148

RASMUSSEN,K.:
Chronic sinoatrial heart block.
Amer.Heart, J. 81, 1971, 38

RECORDATI,G., LOMBARDI,F., BISHOP,V.S., MALLIANI,A.:
Mechanical stimuli exciting type A atrial vagal receptors in the cat.
Circulation Res. 38, 1976, 397

REIFFEL,J.A., BIGGER,J.T.,jr., KONSTAM,M.A.:
The relationship between sinoatrial conduction time and sinus cycle length during spontaneous sinus arrhythmia in adults.
Circulation 5o, 1974b, 924

REIFFEL,J.A., BIGGER,J.T.,jr., GIARDINA,E.G.V.:
"Paradoxical" prolongation of sinus nodal recovery time after atropine in the sick sinus syndrome.
Amer.J.Cardiol. 36, 1975, 98-1o4

RICHTER,G.:
Prüfung der sinuatrialen Leitung über vorzeitige Vorhofstimuli via Ösophagus.
Z.Kardiol. 64, 1975, 9o7

ROKSETH,R., HATLE,L., GEDDE-DAHL,D., FOSS,P.O.:
Pacemaker therapy in sino-atrial block complicated by paroxysmal tachycardia.
Brit.Heart J. 32, 197o, 93

ROKSETH,R., HATLE,L.:
Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease, with follow-up.
Brit.Heart J. 36, 1974, 582-587

ROSEN,K.M., LOEB,H.S., SINNO,M.Z., RAHIMTOOLA,S.H., GUNNAR,R.M.:
Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease.
Circulation 43, 1971, 836

ROSTOCK,K.-J., von KNORRE,G.H.:
Zur Analyse der normotopen Reizbildung des menschlichen Herzens.
Dt.Gesundh.Wesen 31, 1976a, 3o4

ROSTOCK,K.-J., von KNORRE,G.H., SCHULZ,H.:
Zum Pathomechanismus bradykarder Vorhofrhythmusstörungen
Dtsch.Gesundheitswesen 46, 1976b, 2161

ROSTOCK,K.-J., von KNORRE,G.H.:
Sinusknotenfunktionsprüfung - Probleme und Möglichkeiten
Herz/Kreislauf 9, 1977, 694-700

ROTHBERGER,C., SCHERF,D.:
Zur Kenntnis der Erregungsausbreitung vom Sinusknoten auf den Vorhof.
Zschr.ges.exp.Med. 53, 1927, 792

ROURA,A., RIERA,J.E., OSVALDO,O., de ROURA,A.G.:
Sinus node dysfunction in Chagas' disease
In: Cardiac Pacing, ed. Y.Watanabe
Excerpta Medica, Amsterdam 1977, pp. 14o-142

RUBENSTEIN,J.J., SCHULMAN,C.L., YURCHACK,P.M., de SANCTIS,R.W.:
Clinical spectrum of the sick sinus syndrome.
Circulation 46, 1972, 513

RUPP,M., FLEISCHMANN,D., POP,T., BLEIFELD,W.:
Die Sinusknotenerholungszeit zur Bestimmung der Schrittmacherfunktion des Sinusknotens.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 80, 1974, 1116

SANO,T., YAMAGISHI,S.:
Spread of excitation from the sinus node.
Circ.Res. 16, 1965, 423

SAUERWEIN,H.P., ROSS,J.C., BECKER,A.E., DUNNING,A.J.:
The sick sinus syndrome.
Acta med.scand. 199, 1976, 467-473

SCHEINMAN,M.M., KUNKEL,F.W., PETERS,R.W., SCHOENFELD,P.L., ABBOTT,J.A.:
Sinoatrial function and atrial refractoriness in patients with the sick sinus syndrome
Circulation 48, 1973, suppl. IV-215

SCHEINMAN,M.M., KUNKEL,F.W., PETERS,R.W., HIRSCHFELD,D.S., SCHOENFELD,P.L., ABBOTT,J.A., MODIN,G.:
Atrial pacing in patients with sinus node dysfunction.
Amer.J.Med. 61, 1976, 641-649

SCHIRMER,O.:
Ein Fall von Sinusvorhofblock.
Schweiz.med.Wschr. 5, 1924, 1o89-1o91

SCHWARZ,F., THORMANN,J., ZIMMERMANN,H.:
Vagaler Einfluß auf Sinusknotenfrequenz und AV-Überleitung bei hypersensitivem Karotissinusreflex und "Sick-Sinus-Syndrome".
Schweiz.med.Wschr. 1o5, 1975, 24o-245

SENGES,J., PELZER,D., BRACHMANN,J., HENNIG,E., MIZUTANI,T.:
Störungen der intrakardialen Reizbildung und Erregungsausbreitung bei Sauerstoffmangel.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 43, 1977

SEIPEL,L., WILKE,K.H., LOOGEN,F.:
Klinische Erfahrungen mit dem Langzeit-Elektrokardiogramm.
Z.Kreislaufforschg. 58, 1969, 1250

SEIPEL,L., BREITHARDT,G., BOTH,A., LOOGEN,F.:
Messung der "sinu-atrialen Leitungszeit" mittels vorzeitiger Vorhofstimulation beim Menschen.
Dtsch.med.Wschr. 99, 1974, 1895-1900

SEIPEL,L., BREITHARDT,G.:
Sinusknotenautomatie und sinu-atriale Leitung.
Z.Kardiol. 64, 1975, 1o14-1o22

SEIPEL,L., BREITHARDT,G., BOTH,A.:
Methodische Probleme bei der Bestimmung der "sinu-atrialen Leitungszeit" beim Menschen.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 41, 1975a, 383-386

SEIPEL,L., BREITHARDT,G., BOTH,A., LOOGEN,F.:
Diagnostische Probleme beim Sinusknotensyndrom.
Z.Kardiol. 64, 1975b, 1-12

SEIPEL,L., BREITHARDT,G.:
Therapie des Sinusknotensyndroms.
Dtsch.med.Wschr. 1o1, 1976, 176-178

SEIPEL,L., BREITHARDT,G., BOTH,A., LOOGEN,F.:
Die Ursachen von Synkopen beim Sinusknotensyndrom
Akt.Probl.Intensivmed. 2, 1976, 37-4o

SEIPEL,L., BREITHARDT,G.:
The action of antiarrhythmic drugs on sinus
In: Proceedings Symposium Cardiac Arrhythmias
Barcelona, 1977, im Druck

SEIPEL,L., BREITHARDT,G., DÖHRING,H.P.:
Die Wirkung von Atenolol auf Sinusknoten und intrakardiale Erregungsleitung beim Menschen im Vergleich zu Propranolol
Z.Kardiol. im Druck

SHAW,D.B.:
The etiology of sino-atrial disorder (Sick sinus syndrome) (Annotations)
Am.Heart J. 92, 1976, 539-4o

SHORT,D.S.:
The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia
Brit.Heart J. 16, 1954, 2o8

SIGURD,B., JENSEN,G., MEIBOM,J., SANDE,E.:
Adams-Stokes Syndrome caused by sinoatrial block
Brit.Heart J. 35, 1973, 1oo2-1oo8

SINKER,D., PARAMESWARAN,R., GOLDBERG,H.:
Sinus and A-V Nodal Dysfunction Following Myocardial Infarction
J.Electrocardiol. 8, 1975, 281-83

SPACH,M.S., BARR,R.C., JEWETT,P.H.;
Excitation sequence of the atrium and AV Node in isolated hearts of dog and rabbit.
Circulation Res. 29, 1971, 156

SPELLBERG,R.D.:
Familial sinus node disease
Chest 6o, 1971, 246

SPUHLER,O.:
Zur Kenntnis der sino- und inter-aurikulären Leitungsstörungen.
Cardiologia 3, 1939, 244-269

STEINBECK,G., KÖRBER,H.-J., LÜDERITZ,B.:
Untersuchungen zur Sinusknotenfunktion beim Bradykardie-Tachykardie-Syndrom.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 8o, 1974a, 1126-1129

STEINBECK,G., KÖRBER,H.-J., LÜDERITZ,B.:
Die Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit beim Menschen durch gekoppelte atriale Einzelstimulation.
Klin.Wschr. 52, 1974b, 1151-1157

STEINBECK,G., LÜDERITZ,B.:
Comparative study of sinoatrial conduction time and sinus node recovery time.
Brit.Heart J. 37, 1975, 956-962

STEINBECK,G., LÜDERITZ,B.:
Sinus node recovery time and sinoatrial conduction time
In: Cardiac Pacing. Diagnostic and therapeutic tools, ed. by B.Lüderitz, Springer, Berlin-New York 1976, p. 45-57

STEINBECK,G., JACOB,F., LÜDERITZ,B.:
Sinusknotenautomatie und sinuatriale Leitung nach vorzeitiger atrialer Einzelstimulation am spontan schlagenden Vorhofpräparat
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 42, 1976, 221-224

STEINBECK,G., LÜDERITZ,B.:
Sinoatrial pacemaker shift following atrial stimulation in man.
Circulation 56, 1977, 4o2

STEINBECK,G., JACOB,F., LÜDERITZ,B.:
Analysis of sinus node response to premature atrial stimulation in the isolated rabbit heart
In: Cardiac Pacing, ed. Y.Watanabe
Excerpta Medica, Amsterdam 1977a, pp. 124-128

STEINBECK,G., LAMMERS,W.J.E.P., ALLESSIE,M.A., BONKE,F.I.M.:
SA node response to premature atrial stimulation studied with multiple microelectrode impalements
Amer.J.Cardiol. 39, 1977 b,263

STOPCZYK,M.J., PIENIAK,M., WAJSZCZUK,W.J., RUBENFIRE,M.:
Sinus node activity in human and animal studies recorded intra-artrially by an on-line pre-memorized averaging technique.
In: Cardiac Pacing, ed.Y.Watanabe
Excerpta Medica, Amsterdam 1977, pp. 13-18

STRAUB,H.:
Über partiellen Sinusvorhofblock beim Menschen
Dtsch.med.Wschr. 43, 1917, 1386-1388

STRAUSS,H.C., BIGGER,J.T.,jr.:
Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers.
Circulation Res. 31, 1972, 49o-5o6

STRAUSS,H.C., SAROFF,A.L., BIGGER,J.T.,jr., GIARDINA,E.G.V.:
Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of the literature.
Circulation 47, 1973, 86-93

STRAUSS,H.C., WALLACE,A.G.:
Premature atrial stimulation for evaluation of sinoatrial conduction in man.
In: Cardiac pacing, diagnostic and therapeutic tools, ed. by B.Lüderitz, 1976a, 33-44
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

STRAUSS,H.C., WALLACE,A.G.:
Direct and indirect techniques in the evaluation of sinus node function
In: The conduction system of the heart, ed. H.J.J.Wellens, K.I.Lie, M.J.Janse, 1976b, H.E.Stenfort Kroese, B.V.-Leiden, p. 227-237

STRAUSS,H.C., BIGGER,J.T.,jr., SAROFF,A.L., GIARDINA,E.-G.V.:
Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction.
Circulation 53, 1976, 763-776

STRAUSS,H.C., GEER,M.R.:
Sinoatrial node re-entry
In: Re-entrant arrhythmias, Mechanisms and treatment, ed. by H.E.Kulbertus, Lancaster 1977, p. 27

STRAUSS,H.C., PRYSTOWSKY,E.N., SCHEINMAN,M.M.:
Progress Cardiovasc.Dis. 14, 1977, 385-4o4
Sino-atrial and atrial electrogenesis

SUGIURA,M., OHKAWA,S., HORAOKA,K., OKIMOTO,T., UEDA,K., SHIMADA,H., MATSUO,H., TOKU,A.:
A Clinicopathological study on the sick sinus syndrome.
Jap.Heart J. 17. 1976, 731

TABATZNIK,B., MOWER,M., SAMSON,E.B., PEMPEE,A.:
Syncope in the "sluggish sinus node syndrome".
Circulation 40, suppl. III, 1969, 200

TAKEDA,R., UENO,T., TSUTCHIYA,M., KAWASAKI,S., MASUYA,H.:
Sinus arrest following diuretic therapy in a patient with myxedema and hypertension
Cardiology 6o, 1975, 185-191

THERY,Cl., LEKIEFFRE,J., LEMAIRE,P., ASSEMAN,Ph., DUPUIS,B., WAREMBOURG,H.:
L'activité électrique de la region du noeud sinusal. Etude expérimentale
Arch-Mal-Coeur 69, 1976, 661-669

THERY,C., GOSSELIN,B., LEKIEFFRE,J., WAREMBOURG,H.:
Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients
Am.Heart. J. 93, 1977, 735-74o

THEISEN,K., KRÖTZ,J., RACKWITZ,R., MÖLLER-SEYDLITZ,P., HAIDER,M., JAHRMÄRKER,H.:
Korrigierte sinuatriale Leitungszeit.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislaufforschg. 42, 1976, 225-227

THORMANN,J., SCHWARZ,F.:
Vagal role and pacemaker indication in hypersensitive carotid sinus reflex
Europ.J.Card. 3, 1975, 47-51

THORMANN,J., ROTHBART,H.J., SCHWARZ,F.:
Syndrom des kranken Sinusknotens (Sick-Sinus-Syndrome)
Med.Welt 27, 1976, 2o49

THORMANN,J., SCHWARZ,F., ENSSLEN,R.:
Diagnostik des Sinusknoten-Syndroms.
Dtsch.med.Schr. 1o2, 1977, 575

TICZON,A.R., STRAUSS,H.C., GALLAGHER,J.J., WALLACE,A.G.:
Sinus nodal function in the intact dog heart evaluated by premature atrial stimulation and atrial pacing.
Am.J.Cardiol. 35, 1975, 492

TODA,N., WEST,T.C.:
Changes in sino-atrial node transmembrane potentials on vagal stimulation of the isolated rabbit atrium.
Nature (London) 2o5, 1965, 8o8

TOYAMA,J.:
Clinical studies on the sick sinus syndrome.
Jap.Circulation J. 4o, 1976, 2o3

TRAUTWEIN,W., DUDEL,J.:
Hemmende und "erregende" Wirkungen des Acetylcholin am Warmblüterherzen. Zur Frage der spontanen Erregungsbildung.
Pflügers Archiv 266, 1958, 653-664

TRAUTWEIN,W., KASSEBAUM,D.C.:
On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart
J.Gen.Physiol. 45, 1961, 317

TRAUTWEIN,W.:
Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs.
Pharmacol.Rev. 15, 1963, 277-332

TRUEX,R.C.:
The sinoatrial node and its connections to the atrial tissues
In: The conduction system of the heart, ed. H.J.J.Wellens, K.I.Lie, M.J.Janse, 1976

VASSALLE,M.:
Electrogenic suppression of automaticity in sheep and dog Purkinje fibers.
Circulation Res. 27, 197o, 361

VASALLE,M., KNOB,R.E., LARA,G.A., STUCKEY,J.H.:
The effect of adrenergic enhancement on overdrive excitation.
J.Electrocardiology 9, 1976a, 335-343

VASALLE,M., CUMINS,M., CASTRO,C., STUCKEY,J.H.:
The relationship between overdrive suppression and overdrive excitation in ventricular pacemakers in dogs.
Circulation Res. 38, 1976b, 367

VASALLE,M.:
The relationship among cardiac pacemakers. Overdrive suppression.
Circulation Res. 41, 1977, 269-277

WALDO,A.L., COOPER,T.B., Mac LEAN,W.A.H.:
Need for additional criteria for the diagnosis of sinus node reentrant tachycardias. (Editorial)
J.Electrocardiol. 1o, 1977, 1o3-1o4

WAN,S.H., LEE,G.S., TOH,C.C.S.:
The sick sinus syndrome. A study of 15 cases
Brit.Heart J. 34, 1972, 942-952

WAREMBOURG,H., THERY,C., LEKIEFFRE,J., KETELERS,J.Y.:
Etude de l'Activité électrique de la région du noeud sinusal chez l'homme.
Lille Med. 18, 1973, 845-852

WEISFOGEL,G.M., BATSFORD,W.P., JOSEPHSON,M.E., PAULAY,K.L., DAMATO,A.N.:
Sinus node re-entrant tachycardia in man.
Circulation 48, suppl. IV-122, 1973

WELLENS,H.J., CATS,V.M., DÜREN,D.R.:
Symptomatic sinus node abnormalities following lithium carbonate therapy.
Am.J.Med. 59, 1975, 285

WELLENS,H.J.J., DOHMEN,H.J.M., LIE,K.I.:
Observations during electrical stimulation of the heart in patients with sinus bradycardia following acute myocardial infarction
In: The Conduction System of the Heart. Structure, Function and Clinical Implications. Ed. Wellens,H.J.J., Lie,K.I., Janse,M.J., Leiden 1976, p. 650

WEST,T.C., FALK,G., CERVONI,P.:
Drug Alterations of Transmembrane Potentials in Atrial Pacemaker Cells.
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 117, 1956, 245-52

WEST,T.C.:
Effects of chronotropic influences on subthreshold oscillations in the sinu-atrial node.
In: The specialized tissues of the heart. Ed. by A.P.De Carvalho, W.C.De Mello, and B.F.Hoffman, Elsevier,N.Y., 1961, pp. 81-94

WINTERNITZ,M., SELYE,H.:
Ein Fall von Sinusbradykardie durch Sinusarterienthrombose.
Wien.Arch.Inn.Med. 16, 1929, 377

WIRTZFELD,A.,SEBENING,H.:
Das Sinusknotensyndrom.
Dtsch.med.Wschr. 98,1973,1

WIT,A.L., CRANEFIELD,P.E.:
Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular nodal tachycardia.
Circulation Res. 35, 1974, 413

WOHL,A.J., LABORDE,N.J., ATKINS,J.M., BLOMQVIST,C.G., MULLINS,C.B.:
Prognosis of patients permanently paced for sick sinus syndrome.
Arch.Intern.Med. 136, 1976, 4o6

WU,D., DHINGRA,R., DENES,P., WYNDHAM,C., ROSEN,K.:
Sustained sinus or atrial reentry in patients with paroxysmal tachycardia.
Circulation 50, 1974, suppl. III-251

WU,D., AMAT-y-LEON,F., DENES,P., DHINGRA,R.C., PIETRAS,R.J., ROSEN,K.M.:
Demonstration of sustained sinus and atrial re-entry as a mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardia.
Circulation 51, 1975, 234

WYBAUW,R.:
Sur le point d'origine de la systole cardiaque dans l'oreillete droite
Arch.Int.Physiol.Biochim. 1o, 191o, 78

YABEK,S.M., JARMAKANI,J.M., ROBERTS,N.K.:
Sinus node function in children. Factors influencing its evaluation.
Circulation 53, 1976, 28

YAMAGISHI,S., SANO,T.:
Effect of tetrodotoxin on the pacemaker action potential of the sinus node.
Proc.Jap.Acad. 42, 1966, 1194-96

YAMAGUCHI,I., MANDEL,W.J.:
Studies on the effect of drugs on sinus node-atrial conduction
In: The conduction system of the heart, ed. H.J.J.Wellens, K.I.Lie, M.J.Janse, 1976, p. 238

ZIPES,D.P., MENDEZ,C.:
Action of manganese ions and tetrodotoxin on A-V nodal transmembrane potentials in isolated rabbit hearts.
Circulation Res. 32, 1973, 447

ZIPES,D.P., FISCHER,J.C.:
Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog
Circulation Res. 34, 1974, 184

ABKÜRZUNGEN

A_1A_1	spontane Periodendauer
AF	Vorhofflimmern(atrial fibrillation)
AV/IV-BLOCK	atrioventrikulärer/intraventrikulärer Block
AV I^o,II^o	AV-Block 1. oder 2. Grades
BRADY-TACHY Syndrom	Bradykardie-Tachykardie Syndrom
CP	chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen
CSRT	frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit(SRT)
$CSRT_{max}$	maximale " "
HRA	hoher rechter Vorhof
ISOL.SA-BLOCK	isolierter SA-Block (ohne Sinusbradykardie)
ISOL.SB	isolierte Sinusbradykardie
ISOL.VH-FLIMMERN	isoliertes Vorhofflimmern
LA	linker Vorhof
LAH	links-anteriorer Hemiblock
LBBB	Linksschenkelblock
LGL	Lown-Ganong-Levine Syndrome
MED.THERAPIE	medikamentöse (antiarrhythmische)Therapie
NO SACT	SACT nicht bestimmbar
RBBB	Rechtsschenkelblock
RT-ESCAPE	Erholungszeit eines Ersatzrhythmus
SACT	sinu-atriale Leitungszeit
SA-BLOCK bei SB	SA-Block bei Sinusbradykardie
SK-Dysfunktion	Sinusknotenfunktionsstörung
SM	Schrittmacher
SPB	supraventrikuläre Extrasystole
SRT	Sinusknotenerholungszeit
SRT_{max}	maximale SRT
SSS	Sick sinus syndrome=Sinusknotensyndrome
S-T	Sinustachykardie
TOTAL-SRT	Gesamterholungszeit des Sinusknotens (5 Zyklen)
Typ I,II,etc.	s.S. 49 f
VES	ventrikuläre Extrasystolen
VPB	" "
V-T	ventrikuläre Tachykardie
WPW	Wolff-Parkinson-White Syndrom
Zone I,II,III	s.S. 46 ff